

RENALE DWERGGROEI

TJIONG NJAN HAN



Digitized by the Internet Archive
in 2026

RENALE DWERGGROEI

RENALE DWERGGROEI

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN
DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKS-
UNIVERSITEIT TE GRONINGEN, OP GEZAG VAN
DEN RECTOR-MAGNIFICUS DR. F. ZERNIKE,
HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER WIS-
EN NATUURKUNDE, TEGEN DE BEDENKINGEN
VAN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE TE
VERDEDIGEN OP 20 JANUARI 1939
DES NAMIDDAGS OM 4 UUR

DOOR

TJIONG NJAN HAN

ARTS

GEBOREN TE KRAWANG.

MCMXXXIX

UITGEVERS-MAATSCHAPPIJ GE B R S. V A N A E L S T, MAASTRICHT

Aan de nagedachtenis mijner Ouders
Aan mijne Vrouw

VOORWOORD.

Van de geboden gelegenheid maak ik volgaarne gebruik om mijn welgemeenden dank te betuigen aan de Hoogleeraren, Oud-Hoogleeraren, Lectoren en Privaat-Dozenten van de Medische en Natuur-Philosophische Faculteiten van de Leidsche Universiteit voor het van hen genoten onderwijs.

Hooggeleerde V o s, Hooggeschatte Promotor, U bent de eerste tot wien ik mij richten wil. Aan U dank ik immers dit proefschrift. Gij hebt mij daarmede voor immer aan U verplicht. Ook de wijze, waarop Gij zoo welwillend waart mij tegemoet te komen, kan ik niet genoeg waardeeren.

Zeergeleerde V a n d e r H o f f, ik leerde van U niet alleen de chirurgie, maar ook de juiste beginselen van de röntgenologie en gynaecologie. Weest er van overtuigd, dat ik U voor dit alles ten zeerste dankbaar ben. Aan Uwe vriendelijkheid is het verder te danken, dat mij bij het photographeeren van de proefdieren geheel de vrije hand werd gelaten.

Ik gevoel het als een voorrecht, ook onder Uwe leiding, Hooggeleerde R e d d i n g i u s, chirurgisch assitent geweest te mogen zijn. Het „rijke materiaal” dat er ter beschikking staat en mede de prettige samenwerking op de Centrale Burgerlijke Ziekeninrichting te Batavia hebben mijn verblijf aldaar onvergetelijk gemaakt.

De gelegenheid, die Gij mij boodt om gedurende bijkans een jaar in het Tropisch Instituut te werken, Hooggeleerde F l u, heb ik dankbaar aangegrepen om mijn kennis te verrijken op het gebied van de bacteriologie en parasitologie. Ook voor het vertrouwen dat Gij in mij steltet, zeg ik U dank.

Zeergeleerde C o m m a n d e u r, voor de hulp die Gij mij verleendet bij het opereeren van de proefdieren en voor de samenwerking gedurende de achter mij liggende jaren, ben ik U zeer erkentelijk.

Enkele onderzoeken zijn verricht in Uw laboratorium, Zeergeleerde V a n S c h o o n h o v e n V a n B e u r d e n. Daarvoor zeg ik U dank.

Mijn dank gaat ook uit naar U, Zeergeleerde B e h r voor de photo's, die Gij voor mij wildet vervaardigen.

Voor de zorg die Gij besteeddet aan het obduceeren van de proefdieren, waarde O o s t e r h u i s, ben ik U zeer erkentelijk.

Gaarne betuig ik ook U mijn dank, Mej. J a n s o n i u s, voor het werk, dat Gij voor mij geheel belangeloos hebt willen verzetten.

Tenslotte ben ik dank verschuldigd aan U, Zuster Céline en U, Zuster Sidonie, voor de assistentie, die Gij mij verleendet bij het maken van de röntgenbeelden, en ook aan U, Geachte V a n D r i e s s e n, voor de talrijke preparaten, die Gij op voorbeeldige wijze wist te vervaardigen, maar bovenal geldt mijn dank U, Zuster Marie, die immer klaar stondt, mij bij de proeven de behulpzame hand te bieden.

Voor de gastvrijheid, die ik steeds in ruime mate heb mogen genieten, wil ik hier het Ziekenhuis te Sittard gaarne openlijk mijn dank betuigen.

Ik kan niet eindigen zonder mijn vrouw te hebben bedankt, die mij in vele opzichten gesteund heeft.

INHOUD.

B/z.

INHOUD	...	XI en XII
INLEIDING	...	I

HOOFDSTUK I.

HET SYNDROOM VAN DEN RENALEN DWERGGROEI	5
---	---

a. HISTORISCH OVERZICHT	5
b. NOMENCLATUUR	12
c. GEOGRAPHISCHE VERDEELING	15
d. GESLACHT	15
e. AETIOLOGIE VAN DE NIERAANDOENING	16
1. Intrauterine oorzaak	16
2. Erfelijkheid en familiair voorkomen	18
3. Congenitale afwijkingen	19
4. Cystopyelitis en pyelonephritis	23
5. Infectie en infectieziekten	24
6. Loodintoxicatie	26
7. Voedingstoornis	27
8. Urolithiasis	27
9. Cystine-stofwisseling	27
10. Endocrine oorzaak	28
11. Centrale zenuwstelsel	28
f. BEGINSYMPTOMEN	29
g. DWERGGROEI	30
h. SKELETAFWIJKINGEN, WELKE AAN RACHITIS DOEN DENKEN	38
1. Frequentie en optreden	38
2. Aard van de beenaandoening	40
3. Zetel der afwijkingen	44
4. Tanden	47
5. Verloop	47
6. Andere deelen van het bewegingsapparaat	48
7. Uiterlijk der botten	48
8. Pathologisch-anatomische afwijkingen der beenderen	48
9. Röntgenbeeld der botafwijkingen	51
10. Pathogenese	55
i. HYPERPARATHYREOIDIE	58
j. VERKALKINGEN	61
k. NIERSYMPTOMEN	63
1. Klinische verschijnselen	63
2. Het fysisch onderzoek	67
3. Het urologisch onderzoek	67
4. Cystoscopie en pyelographie	70
5. Bloedonderzoek	70
6. Pathologisch-anatomische afwijkingen van het uropoëtische stelsel	76
l. AFWIJKINGEN IN ANDERE ORGANEN	85
De lever	85
De milt	85

Het spijsverteringskanaal	86
De longen	86
Het bloedvaatstelsel	86
Het zenuwstelsel	87
Endocrine klieren en geslachtsorganen	87
m. DIFFERENTIEELE DIAGNOSE	91
n. EINDSTADIUM EN PROGNOSE	98
o. THERAPIE	101
p. SAMENVATTING	104

HOOFDSTUK II.

EXPERIMENTEELE RENALE DWERGGROEI	107
ONDERZOEKINGEN VAN MADDOX	108
ONDERZOEKINGEN VAN VON BALOGH	113
ONDERZOEKINGEN VAN PAPPENHEIMER	117
KRITISCHE BESCHOUWING	123

HOOFDSTUK III.

EIGEN EXPERIMENTEEL WERK	131
a. INLEIDING	131
b. UROLITHIASIS	132
c. TECHNIEK EN ALGEMEENE BESCHOUWINGEN	140
d. „KLINISCHE” OBSERVATIE	152
e. RÖNTGENONDERZOEK	157
1. Waarneembaarheid der steenen	159
2. Tijdstip en plaats der steenvorming	161
3. Groei der steenen	163
4. Steenvorming na de operatie	164
5. Invloed van 0,3 % benzoas natricus dieet en van basisdieet op de steenen	165
6. Onderzoek van het skelet	167
f. URINEONDERZOEK	167
g. HOEVEELHEID GECONSUMEERD VOEDSEL	173
h. HOEVEELHEID GEDRONKEN WATER	176
i. GEWICHT EN LENGTE DER DIEREN	177
j. PATHOLOGISCH-ANATOMISCH ONDERZOEK DER PROEFDIEREN	185
k. DWERGGROEI	188
SAMENVATTING	192
SUMMARY	196
RÉSUMÉ	198
ZUSAMMENFASSUNG	200
GERAADPLEEGDE LITERATUUR	203

INLEIDING.

In de Centrale Burgerlijke Ziekeninrichting te Batavia werden tusschen 1922 en 1927 bij niet minder dan 563 patiënten blaassteen en aangetroffen. Dat beteekent 1 lijder aan urolithiasis op 100 patiënten.

In het ziekenhuis Immanuël te Bandoeng was deze verhouding zelfs drie maal zoo groot als te Batavia.

Voor geheel Java berekende de *Langen*¹, dat er 4 lijders aan blaassteen en op 1000 patiënten voorkomen. Deze cijfers, welke natuurlijk slechts een indruk weergeven, maken begrijpelijk, dat bepaalde gebieden op Java als haarden van blaassteenlijders worden beschouwd. Het merkwaardigste daarbij is, dat onder deze blaassteenlijders een zeer groot aantal kinderen gevonden wordt. Neemt men in aanmerking, dat ook veel oudere patiënten in feite reeds als kind lijdende zijn geweest, dan blijkt 80 tot 90% van deze steenlijders te bestaan uit kinderen tusschen 1 en 15 jaar (*Johannsen*², *Collins*³).

In de laatste 20 jaren geraakt de Westersche geneeskundige wereld meer en meer bekend met een ziektebeeld bij kinderen, bestaande uit een chronische nieraandoening, welke vergezeld gaat van gestoorde lichaamsgroei en van beenveranderingen, die sterk aan rachitis doen denken. Deze chronische nieraandoening wordt door sommigen als primair beschouwd en de twee andere hoofdsymptomen zouden daaraan ondergeschikt zijn. Over de aetiologie en de pathogenese dezer aandoening is nog geen overeenstemming bereikt. In enkele gevallen, hoewel sporadisch, wordt daarbij gewag gemaakt van nier- en blaassteen en.

Het heeft ons de moeite waard geleken, aan dit syndroom — renale dwerggroei of renale rachitis of ook wel renaal infantilisme genoemd — een studie te wijden, niet alleen omdat er in de Nederlandsche en Nederlandsch-Indische literatuur tot dus-

¹ Meded. Dienst Volksgezondheid Ned.-Indië. 1929. ² Gen. T. v. Ned.-Indië. 1936. ³ Amer. J. o. Dis. o. Childr. 1913.

ver heel weinig over gerept is, maar ook om tot een verklaring te kunnen komen, waarom in bepaalde streken op Java, met zóó'n groote veelvuldigheid van blaassteen bij kinderen ¹, — zoo weinig dwerggroei gezien wordt of — om een andere mogelijkheid niet uit te sluiten — zoo vaak aan de aandacht is ontsnapt. Te meer vraagt dit feit nader onderzoek, omdat deze blaassteen bij voorkeur bij kleine kinderen plegen voor te komen ². Al deze factoren zouden zeer zeker kunnen samenwerken om een beschadiging van de nieren op jeugdigen kinderleeftijd, met of zonder infectie en hydronephrose tot stand te brengen, waardoor wellicht de diepere grondslag gelegd zou kunnen worden voor renalen dwerggroei. Aan den anderen kant zou de verklaring voor het betrekkelijk geringe aantal der tot dusver in Indië waargenomen gevallen eenvoudig kunnen liggen in het feit, dat bij dit syndroom, hoe dan ook, urolithiasis niet of weinig thuis behoort. Het spreekt vanzelf, dat de geringe veelvuldigheid van renalen dwerggroei in bepaalde landen natuurlijk ook aan de zeldzaamheid der steenziekte aldaar zou kunnen te wijten zijn, waardoor nierlaesie als gevolg daarvan niet voorkomt.

Dat dwerggroei bij blaassteenlijders in Indië inderdaad wordt aangetroffen, staat buiten twijfel. Prof. Vos heeft indertijd meerdere gevallen te Bandoeng waargenomen. Twee daarvan, die door Roos van den Berg ³ op een vergadering van den Medischen kring aldaar werden gedemonstreerd, zijn op Afb. 13 en 14, aan het slot van dit proefschrift, te zien. Of dit zuivere gevallen van „renalen” dwerggroei waren, kon niet met volle zekerheid worden uitgemaakt. Het zou wel zeer belangrijk zijn, na te gaan of dergelijke gevallen daar vaak voorkomen en door een diepgaand onderzoek een poging te doen om dezen dwerggroei in zijn wezen te doorgronden.

Om nu de vraag te beantwoorden, in hoeverre volgens het algemeen oordeel de urolithiasis tot het syndroom van den renalen dwerggroei bijdraagt, was het natuurlijk noodzakelijk de

¹ Ned. Tijds. v. Gen. 1931. Prof. Reddingius heeft te Batavia in niet minder dan 90% der in de C.B.Z. opgenomen patiëntjes tevens een steentje gevonden in één of beide nieren of ureteren. ² Gen. T. v. Ned.-Indië 1936: Volgens Johansen heel vaak bij kinderen onder de 2 jaar. ³ idem 1933.

uitgebreide en in tijdschriften over de geheele wereld verspreide literatuur te verzamelen en te bestudeeren. Aangezien daarbij bleek, dat de verschillende meeningen nogal ver uiteenloopen, hebben wij voorts het plan opgevat, na te gaan of op proef-ondervindelijke wijze, door het opwekken van urolithiasis bij zeer jonge dieren, enig effect op den groei kan worden verkregen. Wij maakten ons hierbij dus geheel vrij ten opzichte van het denkbeeld, dat in het meerendeel der gevallen van renalen dwerggroei juist géén steenen als regel worden aangetroffen. Verder hielden wij geen rekening met de hypothese van een mogelijke intrauterine oorzaak van de aandoening der nieren of van een minderwaardige constitutie van deze organen of van het dierlijke organisme in zijn geheel. Wij meenden daartoe gerechtigd te zijn, omdat toch omtrent de aetiologie en de pathogenese van den renalen dwerggroei nog niet alles tot klaarheid is gebracht. Voor onze proefnemingen hebben wij de hand kunnen leggen op een methode, welke onlangs door P o l a k¹ in het laboratorium van Prof. J a n s e n te Amsterdam is uitgewerkt, waarmee niet alleen betrekkelijk eenvoudig steenvorming bij jonge ratjes kan worden opgewekt, maar ook min of meer ernstige beschadiging van het nierparenchym. Door middel van operatieve ingrepen, zooals nephrectomie en coagulatie, zou deze reductie van het nierweefsel nog willekeurig opgevoerd kunnen worden. Het was dus onze bedoeling om de reactie der dieren op al deze maatregelen na te gaan en in het bijzonder onze aandacht te schenken aan hun groei en verdere lichamelijke ontwikkeling.

De gedragslijn bij ons onderzoek laat zich als volgt uitstipelen. Na ons in het eerste hoofdstuk rekenschap te hebben gegeven van wat precies onder „renalen dwerggroei” of „renale rachitis” of „renaal infantilisme” wordt verstaan, hebben we in het tweede hoofdstuk een overzicht gegeven van de uitkomsten, welke door de verschillende voorgangers, bij hun onderzoekingen over de door hen genoemden „experimenteelen renalen dwerggroei”, tot dusver werden bereikt.

In het derde hoofdstuk tenslotte wordt, na een korte opsomming van de verschillende theorieën over de oorzaak der steenvorming bij mensch en proefdier, verslag uitgebracht over ons

¹ Diss. A'dam 1936.

eigen onderzoek, dat om de door het ingewikkelde probleem gestelde hoge eischen en om de door allerlei uiterlijke omstandigheden beperkte werkgelegenheid, een bescheiden plaats zal moeten innemen.

Er werd een andere weg ingeslagen, dan vorige onderzoekers bij experimenteelen renalen dwerggroei hadden gevolgd en we zijn ons bewust, dat wij, evenals deze, het vraagstuk niet tot volledige oplossing hebben gebracht. We hebben ons voornamelijk beperkt tot het nagaan van den invloed van het dieet en van de operatieve ingrepen op den groei en de ontwikkeling der proefdieren. Daarbij hebben we niet alleen aandacht gewijd aan het gedrag der dieren in hun geheel, maar ook aan alle organen afzonderlijk, waarbij vooral ook gelet is op de bijschildkliertjes en op het skelet.

HOOFDSTUK I.

HET SYNDROOM VAN DEN RENALEN
DWERGGROEI.

a. HISTORISCH OVERZICHT.

Het merkwaardige ziektebeeld, dat op de volgende bladzijden de aandacht zal vragen, heeft in de laatste decennia meer en meer belangstelling getrokken. Aanvankelijk te weinig bekend om herkend te kunnen worden, heeft ook dit syndroom het lot van zoovele ziektebeelden gedeeld; eenmaal echter als een vast omlijnde nosologische eenheid aanvaard, is het niet meer moeilijk geweest, meerdere gevallen te ontdekken en aan de vergetelheid te ontrukken. Gestaag heeft men het verleden afgezocht naar den oorsprong der eerste berichten omtrent deze nierziekte bij kinderen, waaraan dwerggroei gekoppeld is. Het waren nu eens de albuminurie (Goodhart¹, Lucas²), dan weer de botafwijkingen, welke aan rachitis deden denken (Goodhart¹, Lucas², Hellendall³, Nettleship⁴), of de dwerggroei (Goodhart¹, Guthrie⁵, Arraga⁶, Nettleship⁴), waarop de oudere schrijvers hun aandacht hebben gevestigd. De aanwijzingen, die ons moeten overtuigen, dat al deze en ook latere schrijvers inderdaad hetzelfde ziektebeeld op het oog hebben gehad, verliezen door hun *onvolledigheid* grootendeels hun waarde. Zoo heeft bijvoorbeeld Hunt⁷ in 1927 de gevallen uit de literatuur naar hun volledigheid willen schiften en is het hem gebleken, dat twaalf van de in totaal 54 toen bekende gevallen wegens hun incomplete klinische en pathologische gegevens opzij gezet moesten worden.

In de laatste twintig jaren, die achter ons liggen, is langzamerhand eenige verdieping gekomen in onze kennis van dit ziektebeeld, waartoe voornamelijk de Angelsaksers veel hebben bijgedragen.

¹ Cyclopedia Dis. Child., 1872: gecit. door Mitchell. ² Lancet, 1883.
³ Arch. f. Kinderheilk., 1897. ⁴ London Ophthal. Hosp. Rep. 1903.
⁵ Lancet, 1897. ⁶ Arch. d. Méd. d. Enfants, 1904. ⁷ Amer. Journ. o. Dis. o. Children, 1927.

Vooral hebben zich verdienstelijk gemaakt: Barber (1918, 1933), Paterson (1920), Shipley c.s. (1922) en Hutinel (1912, 1922) en verder Parsons¹ en Teall² met hun röntgenologische studie van de botafwijkingen, Lathrop³ en Mitchell⁴ met hun onderzoekingen van het bloed van deze patiënten en tenslotte onder anderen Shelling en Remsen⁵, Smyth en Goldman⁶, Langmead en Orr⁷, Ellis en Evans⁸ en Kluge⁹ met hun uitvoerige sectieverslagen.

In 1870 hebben Steiner en Neureutter¹⁰ zes gevallen van korrelige nieratrofie bij kinderen beschreven en twee jaren later werden bij een meisje van 9 jaren door Gull en Sutton¹¹ schrompelnieren gevonden, chronische nieraandoeningen, die, hoewel zeldzaam, bij kinderen toch nu en dan plegen voor te komen (Greene¹²), maar niet noodzakelijk met een stoornis in de ontwikkeling gepaard behoeven te gaan. Greene en Schwarz¹³ bijvoorbeeld beschreven jonge kinderen met chronische interstitieele nephritis zónder dwerggroei. Bovenstaande gevallen werden gevolgd door den patiënt, dien Goodhart in 1872 heeft waargenomen: voor het eerst heeft deze een nieraandoening bij kinderen — in casu een chronische interstitieele nephritis — te zamen met dwerggroei en met op rachitis gelijkende botveranderingen vermeld¹⁴.

Sindsdien heeft men aan de begeleidende verschijnselen bij chronische nephritis in den kinderleeftijd bijzondere aandacht gewijd.

In 1874 maakte Barlow¹⁵ opmerkzaam op een bruine huidpigmentatie bij een kind van 6 jaar met schrompelnieren. Filatoff¹⁶ beschreef in 1882 een twaalfjarigen jongen met klinische verschijnselen van chronische nephritis. Bij de sectie, door Rachmaninoff verricht, kwam, behalve een korrelige atrofie der nieren, een chronische endarteriitis voor den dag.

¹ Arch. o. Dis. in Childhood, 1927. ² Proc. o. t. Roy. Soc. o. Med., 1927-28. ³ Arch. o. Int. Med., 1926. ⁴ Amer. J. o. Dis. o. Children 1930. ⁵ Bull. Johns Hopkins Hosp. 1935. ⁶ Amer. J. o. Dis. o. Children, 1933. ⁷ Arch. o. Dis. in Childhood, 1933. ⁸ The Quarterly J. o. Med., 1933. ⁹ Virchow's Arch. f. Pathol. Anat. u. Phys., 1937. ¹⁰ gecit. door Mitchell 1930. ¹¹ ibid. ¹² Amer. J. o. Dis. o. Children, 1922. ¹³ idem, 1924. ¹⁴ ibid, 1872. ¹⁵ Lancet 1874. ¹⁶ Jahrb. f. Kinderheilk., 1883.

Naar aanleiding van een geval van rachitis tarda met albuminurie sprak Lucas¹ in 1883 de meening uit, dat een dergelijke combinatie té vaak aangetroffen werd om zonder meer als toevalligheid beschouwd te kunnen worden. Over de lichaams-lengte heeft hij niet gerept. Van belang is het, er hier even op te wijzen, dat de vier door hem waargenomen patiënten, jongens van 12 tot 16 jaar, na toediening van fosphaat en van levertraan zeer veel verbeterd zouden zijn: de albuminurie en de zwakte verdwenen weer. Parsons (1927) en György (1928) hebben later deze albuminurie als orthostatisch beschouwd.

Eveneens in 1883 nam Davis-Colley² een meisje waar met sterke skeletafwijkingen, „osteomalacie”, kaaktumor, hypercalciurie en tegelijkertijd talrijke niersteen, welke de nieren in belangrijke mate aangedaan hadden. De steenen bleken uit calciumfosphaat te zijn opgebouwd.

In Duitschland werd dit ziektebeeld voor het eerst en wel op heel duidelijke wijze in 1887 door Förster³ beschreven. Hij vestigde niet alleen de aandacht op een stoornis in den lengte-groei, maar wees ook op het voorkomen van polyurie en polydipsie, welke met de schrompelnieren gepaard gingen.

Enkele jaren later wezen Julien Besançon⁴ en Poillot⁵ nogmaals op de theorie van Lancereaux⁶, die bepaalde nephritiden bij zeer jonge kinderen, begeleid door infantilisme en anaemie, aan een arteriële aplasie had toegeschreven.

Terwijl Oppenheim⁷ in 1891 melding maakte van twee gevallen van chronische interstitieele nephritis bij kinderen, gaf Guthrie⁸ in 1897 een beschrijving van de kleine gestalte en het fragiele voorkomen van bepaalde kinderen, die aan chronische nephritis leden. In 1901 liet hij nog een tweede mededeeling volgen over een meisje van zeven jaar met chronische interstitieele nephritis⁹.

In 1897 vermeldde ook Hellenhall¹⁰ in Duitschland twee gevallen van chronische interstitieele nephritis. Hij vond bij obductie van één der twee meisjes, dat op tweejarigen leeftijd ge-

¹ Lancet 1883. ² Transact. o. t. Pathol. Soc. o. London 1883-84. ³ Jahrb. f. Kinderh. 1887. ⁴ Thèse Paris 1888-89. ⁵ Thèse 1891 gecit. bij Jammes 1936. ⁶ gecit. bij Jammes 1936. ⁷ Inaug. Diss. Halle 1891. ⁸ Lancet 1897. ⁹ Rep. o. t. Soc. f. t. Study o. Dis. in Children 1901. ¹⁰ Archiv f. Kinderheilk., 1897.

storven was, een schrompelnier en duidelijke rachitis; op het verband tusschen deze beide afwijkingen is hij echter niet nader ingegaan.

Sequeira¹ (1901) constateerde bij een drie jaar oud kind polyurie, „rachitis” en een ongewoon sterken dorst.

In 1902 werd door Milligan² een jongen van zeven jaar gedemonstreerd, die reeds tijdens zijn leven verdacht werd van chronische interstitieele nephritis en behalve polyurie en oedeem der papillen, een opvallend bronzen huidskleur toonde. Post mortem werd de diagnose bevestigd.

In 1903 nam Nettleship³ een vermoedelijk geval waar van renale rachitis. Bij de autopsie bleek de linker nier afwezig te zijn, terwijl de rechter klein en cysteus was. Kort daarop beschreef Sawyer⁴ een chronische interstieele nephritis bij een kind.

Evenals Guthrie⁵ legde Arraga⁶ in 1904 den nadruk op de slechte lichaamsontwikkeling van bepaalde kinderen met chronische interstitieele nephritis. Zijn patiënt leed vanaf de prilste jeugd tevens aan dorst, polyurie, gezichtsstoornissen en „rheumatische” pijnen aan de onderste extremiteiten.

Verder wees Babes⁷ in 1905 op bovengenoemde symptomen, welke deze meende te moeten toeschrijven aan een „néphrite hypogénétique”.

In 1911 beschreef Silberstern⁸ een familiale atrophie van den nervus opticus bij een jongen van circa 15 jaren, die bovendien voor zijn leeftijd veel te klein was en eiwit en korrelcylinders in zijn urine toonde. Bij de obductie werd chronische nephritis gevonden, gepaard met atrophie van beide nieren, terwijl blaas, ureter en pyela sterk waren uitgezet.

Nog in ditzelfde jaar kwam Morley Fletcher⁹ met de mededeeling voor den dag van een ziektebeeld, waarbij chronische nieraandoening gepaard ging met dwerggroei en rachitis. Spoedig daarna werden meerdere gevallen bekend gemaakt. Kort achter elkaar publiceerden nu Miller¹⁰, Sutherland¹¹ en Leonard Parsons¹² in 1911 en Miller

¹ Rep. o. t. Soc. f. t. Study o. Dis. in Children, 1901. ² idem, 1902.

³ Roy. London Ophthalm. Hosp. Rep. 1903. ⁴ Birmingham Med. Rev. 1903. ⁵ Lancet 1897. ⁶ Arch. d. Méd. d. Enfants. 1904. ⁷ La Semaine

Médicale, 1905. ⁸ Wien. Klin. Ws. 1911. ⁹ Proc. o. t. Roy. Soc. o. Med., 1911. ¹⁰ idem 1911. ¹¹ idem 1911. ¹² Brit. Med. Journ. 1911.

en Parsons¹ en Naish² in 1912 ieder een geval van renale rachitis.

Ongeveer gelijktijdig (1912) werd ook in Frankrijk dit ziektebeeld geboekstaafd: Hutinel en Harvier³ zagen onder drie gevallen van dwerggroei met rachitis, „spierzwakte” en adipsitas er één, dat van een chronische nephritis vergezeld ging.

In Engeland was het Barber⁴ in 1913, die niet alleen dwerggroei met infantilisme — in den zin van het ontbreken van de secundaire geslachtskenmerken bij een jongen van veertien jaar zonder rachitis — beschreef, maar ook „zuiveren dwerggroei” bij een twaalfjarig meisje waarnam en dwerggroei met genu valgum, die na een orthopaedischen ingreep aan uraemie te gronde ging. Een „zuivere” dwerggroei, gepaard met rachitis, werd in Engeland door Zundell⁵ gezien (abusievelijk door Jammet, in zijn „Thèse de Paris”, voor een Duitsch geval gehouden).

Na 1914 verschenen hoofdzakelijk Engelsche en daarnaast ook enkele Amerikaansche publicaties. Bij de 54 gevallen die Hunt in 1927 wist op te diepen, waren slechts acht Amerikaansche, o.a. van Shipley c.s. (1922) en Lathrop (1926); de rest was voornamelijk uit Engeland afkomstig.

Tusschen 1918 en 1933 verschenen talrijke artikelen van Hugh Barber, die op dit gebied over de meeste ervaring beschikt⁶.

In 1927 verscheen de belangrijke röntgenologische studie van Parsons⁷, die voor het eerst op verschillende kenmerken van de botafwijkingen bij den renalen dwerggroei wees en eveneens in 1927 een mededeeling van Teall⁸ over hetzelfde onderwerp.

Verder zijn er de algemeene overzichten van Hunt⁹ in 1927, van Mitchell¹⁰ in 1930 en van Hamperl en Wallis¹¹ in 1933.

In Frankrijk heeft Apert¹² zich verdienstelijk gemaakt voor het verspreiden van meer kennis omtrent dit ziektebeeld. Vóór hem waren daar eerder artikelen verschenen van de hand van

¹ Brit. Journ. o. Childr. Dis., Juli 1912. ² idem Aug. 1912. ³ Arch. d. Méd. d. Enfants 1912. ⁴ Brit. Med. J. 1913. ⁵ Proc. o. t. Roy. Soc. o. Med. 1913. ⁶ Lancet 1918. Quart. J. o. Med. 1921. Guy's Hosp. Rep. 1922, 1926, 1933. ⁷ Arch. o. Dis. in Childhood, 1927. ⁸ Proc. o. t. Roy. Soc. o. Med. 1927-28. ⁹ Amer. J. o. Dis. o. Children 1927, ¹⁰ idem 1930. ¹¹ Ergebn. d. Inn. Med. u. Kinderh. 1933. ¹² La Presse Méd. 1928. Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris 1934. Bull. Soc. Pédiatrie 1929. Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris 1931.

Hutinel en Maillet¹ (1921), Nobécourt² (1927-1929) en Foubert³ (1927).

In de Duitsche literatuur zagen in de laatste jaren enkele belangrijke publicaties het licht, onder andere het bovengenoemde overzicht van Hamperl en Wallis, de monographie van Alfred Welz⁴: „Renaler Zwergwuchs“ (1936) en de artikelen van Duken⁵ (1928), György⁶ (1928) en Kluge⁷ (1937).

In Nederland werd, voor zoover wij konden nagaan, dit syndroom het eerst beschreven door Heeres en Koster⁸ in 1933, vervolgens door C. de Lange⁹ en Joh. van der Hoeven¹⁰, resp. in 1933 en 1935.

Ook in Italië (onder anderen De Toni¹¹), Zweden (Faxen¹²) en Australië (onder anderen Nye¹³, Maddox¹⁴) verschenen hierover enkele mededeelingen. In dit laatstgenoemde land legde men verband tusschen het consumeeren van loodpartikeltjes in de nagelplooien van patiënten, die nagelbijters zijn en de daardoor veroorzaakte chronische nephritis (Nye).

In Nederlandsch Indië demonstreerde Roos van den Berg in 1933 een Soendaneesch jongetje van vier jaar en een Soendaneesch meisje van tien, beide met blaassteen en dwerggroei¹⁵.

Aankankelijk leek de ontdekking van de hyperplasie der bij schildkliertjes, welke bij nauwkeurige obducties enkele malen werd waargenomen, nieuwe perspectieven te openen: Langmead en Orr¹⁶, Smyth en Goldman¹⁷ Shelling en Remsen¹⁸ en Kluge¹⁹. De juiste beteekenis daarvan zal later afzonderlijk worden besproken.

Ook experimenteel heeft men het vraagstuk trachten te benaderen (Maddox²⁰, von Balogh²¹ en Pappenheimer²²). Reeds Barber veronderstelde, dat reductie van nierparenchym aanleiding zou moeten geven tot een analoog ziekte-

¹ Annales d. Méd. 1921. ² Affections de l'appareil urinaire. Masson, 1927. Bull. Soc. de Pédiatrie. 1929. ³ Thèse Paris 1927. ⁴ Verlag G. Fischer 1936. ⁵ Zeitschr. f. Kinderh. 1928. ⁶ Jahrb. f. Kinderh. 1928. ⁷ Virchow's Arch. f. pathol. Anat. etc. 1937. ⁸ Ned. Tijdschr. v. Gen. Juli 1933. ⁹ idem Oct. 1933. ¹⁰ Maandschr. v. Kinderg. 1935. ¹¹ Acta Paediatrica 1933. ¹² idem 1932. ¹³ Med. J. o. Australia 1931. ¹⁴ idem 1932. ¹⁵ Gen. Tijds. v. Ned.-Indië April 1933. ¹⁶ Arch. o. Dis. in Childhood 1933. ¹⁷ Amer. J. o. Dis. o. Childr. 1933, 1934. ¹⁸ Bull. o. t. Johns Hopkins Hosp. 1935. ¹⁹ ibid. ²⁰ Med. J. o. Australia 1932. ²¹ Centralblatt f. Allg. Pathol. u. Pathol. Anat. 1935. ²² Journ. o. Experimental Med. 1936.

beeld, indien het juist zou zijn, dat de oorzaak primair gezocht moest worden in een aandoening der nieren.

In het kort geven wij hier den groei der casuïstiek weer. Een jaar na Fletcher's beschrijving konden Miller en Parsons in 1912 reeds acht gevallen bij elkaar brengen, waarvan één van May¹ (1912). In 1920 verzamelde Barber tien gevallen van renalen dwerggroei. Dit aantal steeg in 1927 (Hunt) tot 54, in 1930 tot 78 (Mitchell), in 1932 tot 80 à 90 gevallen (Faxen). Een jaar later werden door Hamperl en Wallis wederom twee nieuwe gevallen vermeld, zoodat langzamerhand volgens Jammet (1936) de literatuur meer dan honderd waarnemingen bevatte.

Voor de overzichtelijkheid volgt hieronder een schema van de verschillende symptomen, die door de auteurs tot en met 1911 werden opgemerkt.

a. dwerggroei, vaak als infantilisme in de literatuur vermeld: Goodhart, 1872; Foerster, 1887; Guthrie, 1887; Nettleship, 1903; Arraga, 1904; Fletcher, 1911; Parsons, 1911;

b. skeletafwijkingen, welke aan osteomalacie doen denken: Davis-Colley, 1883;

c. rachitis of op rachitis gelijkende botafwijkingen: Goodhart, 1872; Lucas, 1883; Hellendall, 1897; Nettleship, 1903; Sequeira, 1901; Parsons, 1911; Fletcher, 1911;

d. loopbezwaren, of „rheumatische” pijnen: Foerster, 1887; Arraga, 1911;

e. niersteen: Davis-Colley, 1883; Nettleship, 1903;

f. albuminurie: Goodhart, 1872; Lucas, 1883; Foerster, 1887; Sequeira, 1901; Parsons, 1911; Fletcher, 1911;

g. bruine huidpigmentatie: Barlow, 1874; Milligan, 1902;

h. polyurie: Foerster, 1887; Sequeira, 1901; Arraga, 1904; Fletcher, 1911;

i. polydipsie: Foerster, 1887; Sequeira, 1901.

¹ Brit. J. o. Childr. Dis. 1912.

De verschillende nieraandoeningen, welke werden aangetroffen, waren:

- a. *congenitale afwijkingen*:
 1. arteriële aplasie (Lancereaux, Besançon, Poillot);
 2. één nier, die cysteus en atrophisch is (Nettleship);
 3. „néphrite hypogénétique” (Babès);
- b. *aan ontsteking toegeschreven afwijkingen*:
 1. nephritis (Besançon, Lancereaux);
 2. chronische nephritis (Guthrie, Arraga, Fletcher);
 3. chronische interstitieele nephritis (Goodhart, Guthrie);
 4. schrompelnier (Gull en Sutton, Hellen-dall);
 5. groote korrelige nier (Sequeira);
- c. *steen*: Davis-Colley.

b. NOMENCLATUUR.

Fletcher gebruikte in 1911 voor de gebrekkige ontwikkeling den naam „*infantilism*”, waaraan in 1919 het woord „*renal*” toegevoegd zou worden. De benaming „*infantilisme*” die oorspronkelijk van Lasègue stamt, vond niet bij iedereen instemming, daar de primaire en secundaire geslachtskenmerken voor dien leeftijd normaal kunnen zijn (Barber¹, Elliott², Ellis en Evans³ en anderen).

In 1912 gaven Miller en Parsons⁴, in navolging van Otto May, aan hun gevallen den naam „*renal infantilism*”, „This has the advantages”, zeggen zij, „of being sufficiently broad to include all the cases, and of bringing the nomenclature of this class into line with that of other known types of symptomatic infantilism which are dependant on the abnormal functioning of other organs, e.g. intestinal, pancreatic, hepatic infantilism” (vander Hoeven⁵).

Barber⁶ trachtte evenals Patterson⁷ met de benaming „*renale dwerggroei*” vooral den nadruk te leggen op

¹ Lancet 1920. ² J. o. t. Amer. Med. Ass. 1933. ³ The Quart. J. o. Med. 1933. ⁴ Brit. J. o. Childr. Dis. 1912. ⁵ Mds. v. Kinderg. 1935.

⁶ Lancet 1920. ⁷ Proc. o. t. Roy. Soc. o. Med. 1919-20.

de gebrekkige lichaamsontwikkeling die op zoo typische wijze het ziektebeeld beheerscht. Den naam „*renal rickets*” komen wij in de literatuur voor het eerst tegen in 1926 bij Ashcroft¹. Er werd echter niet altijd een stoornis van de functie der geslachtsklieren gevonden en er is ook meer sprake van (renale) „pseudorachitis” (Apert²) dan van (renale) „rachitis”. Nadat ten slotte Alfred Welz zoowel de benaming „renale rachitis” als „renaal infantilisme” als verwarrend gekenschetst had, stelde hij voor in de plaats daarvan het ziektebeeld van slechts één naam: „renale dwerggroei” te voorzien, welke in zijn beide vormen onderscheiden moet worden door omschrijvingen als

- a. (harmonisch) geproportioneerde renale dwerggroei, zónder botafwijkingen en
- b. renale dwerggroei, mét botafwijkingen.

In 1936 onderscheidde Jammet³ dit syndroom van den renalen dwerggroei al naar gelang van het optreden vóór (tijdens) of na de puberteit, mét of zónder botafwijkingen in:

1. Zuivere renale dwerggroei;
2. renale dwerggroei met infantilisme;
3. renale dwerggroei met rachitis;

drie benamingen, die naar onze meening om bepaalde redenen zeker de voorkeur verdienen.

ad 1. Met den naam „zuivere renale dwerggroei” worden dan allereerst die gevallen aangeduid, welke een op een nier-aandoening berustende verminderde lichaamslengte zonder meer toonen.

ad 2. Deze naam blijft beperkt tot die gevallen van dwerggroei, waarbij de puberteitsleeftijd bereikt of gepasseerd is en waarbij zoowel primaire als secundaire geslachtskenmerken zich niet ontwikkeld hebben. Aan den naam „infantilisme” worden namelijk twee beteekenissen toegekend: a. volgens Apert⁴ is infantilisme „la persistance chez un sujet quelconque de caractères appartenant à un âge qu'il a dépassé”, met andere woorden: deze naam wordt door hem ook gebezigd voor kinderen, die in ontwikkeling zijn blijven stilstaan en de puberteit nog niet bereikt hebben. Rössle⁵ drukt zich nog duidelijker uit: „das Wesentliche (van het infantilisme) ist ein Verbleiben auf

¹ Journ. o. Bone Surg. 1926. ² La presse Méd. 1928. ³ Thèse de Paris 1936. ⁴ gecit. door Jammet, zie ook Traité d. Méd. des Enf. van Nobécourt 1934. ⁵ Wachstum und Altern. 1923.

einer kindlichen Stufe'', ongeacht het tijdstip van manifestatie, zoowel van physische als psychische factoren. J a m m e t¹ huldigt de meening van M e i g e², die infantilisme beschouwt als een „anomalie de développement caractérisée par la persistance, chez un sujet qui a atteint ou dépassé l'âge de la puberté, des caractères morphologiques appartenant à l'enfance'', met andere woorden dezen naam alleen wil reserveeren voor die kinderen, welke de puberteit bereikt hebben en bovendien een abnormale ontwikkeling toonen van hun primaire en secundaire geslachtskenmerken. Te veel nadruk te leggen op den sexueelen factor is volgens R ö s s l e niet juist. Hij neemt een zoogenaamd „algemeen infantilisme'' aan, waarbij ook psychische stoornissen aangetroffen worden; hierbij behoort die stoornis vanzelfsprekend thuis, terwijl het uitblijven van de sexuele karakters trekken alléén hoogstens voor een „partieel'' infantilisme zou pleiten.

Den naam „renale dwerggroei met infantilisme'' reserveert J a m m e t voor die gevallen, welke de puberteit reeds bereikt hebben. Ook P a r s o n s³ heeft zich in 1911 verontschuldigd, den naam „infantilisme'' misbruikt te hebben, omdat hiermee naar zijn meening zoowel een gebrekkige ontwikkeling van de primaire als van de secundaire geslachtskenmerken bedoeld wordt.

ad 3. Het is naar onze meening juist om naast de twee vorige namen nog een anderen te gebruiken, die, behalve dwerggroei, ook de typische afwijkingen aan het skelet insluit, zoodat met recht van renale rachitis gesproken kan worden.

Vermeld moet hier worden het voorstel van F a n c o n i⁴ om bepaalde vormen van renalen dwerggroei, welke gekenmerkt zijn door hypophosphataemie, glycosurie en nephrose, waarvan niet alleen in zijn gevallen, maar ook in die van D e T o n i⁵, D e b r é⁶ c.s. en B e u m e r en W e p l e r⁷ sprake is, van een afzonderlijken naam te voorzien: *nephrotisch-glykosurischer Zwergwuchs mit hypophosphataemischer Rachitis*''.

A p e r t en B a i l l e t⁸ stelden nog een nieuwen naam voor: „renaal infantilisme zonder dwerggroei'' in die gevallen, waar de ziekte aangrijpt bij individuen wier groei

¹ Thèse de Paris 1936. ² Traité d. Méd. d. Enf. 1934. ³ Brit. Med. J. 1911. ⁴ Deutsch. M. Wochs. 1936. ⁵ Acta Paediat. 1933. ⁶ Arch. d. Med. d. Enf. 1934. ⁷ Klin. Wochs. 1937. ⁸ Arch. d. Méd. d. Enf. 1932.

reeds ten einde loopt. Niet alleen memoreerden zij hiermee abusievelijk het geval van Jacob en Durand, doch de typeering „zonder dwerggroei” past vanzelfsprekend kwalijk in het ziektebeeld, dat altijd over dwerggroei handelt.

Thans rest ons nog een paar regels te wijden aan het voorstel van Sendrail en Bézy¹ (1933). Den naam „dwerggroei” willen zij laten vervallen, omdat deze teveel aan een endocrinen achtergrond zou doen denken. Daarvoor in de plaats spreken zij van „syndrome ostéo-rénal” om hierdoor meer den nadruk te leggen op den typischen ossalen oorsprong van den groeistilstand.

Wij zullen hier in dit proefschrift kortheidshalve den naam „renale dwerggroei” bezigen; in gevallen, waarin een nadere verklaring vereischt wordt, zal er zoo noodig „rachitis” of „infantilisme” aan toegevoegd worden.

c. GEOGRAPHISCHE VERDEELING.

Uit het historisch overzicht hebben wij reeds geleerd, dat de eerste gevallen van renalen dwerggroei in Engeland zijn waargenomen. Langzamerhand werden ook in andere landen gevallen gesignaleerd en wel in Duitschland, Frankrijk, Italië, Australië, Nederland, Zweden en Zwitserland (Fanconi), maar het grootste deel is toch afkomstig van de Angelsaksische landen: Engeland en de Vereenigde Staten van Noord Amerika.

d. GESLACHT.

Aanvankelijk zagen de auteurs het ziektebeeld hoofdzakelijk bij meisjes voorkomen; bij het snel vermeerderen der casuïstische mededeelingen bleek dit vermoeden alras ongegrond te zijn (Barber²). Bij het verzamelen van een aantal gevallen van chronische diffuse nephritis bij kinderen onder de 10 jaren zag Greene³ deze nieraandoening vergezeld gaan van dwerggroei, zeven maal bij meisjes en zes maal bij jongens, terwijl een geval van Heubner⁴ zonder geslachtsaanduiding vermeld stond. Schakelt men echter vier gevallen uit, waarvan de beschrij-

¹ Arch. d. Méd. d. Enf. 1933. ² Lancet 1920. ³ Amer. J. o. Dis. o. Childr. 1922. ⁴ Jahrb. f. Kinderheilk. 1913.

ving van de pathologisch-anatomische of van de klinische kenmerken onvolledig is, dan is de frequentieverhouding meisjes tot jongens 6 : 3. In 1927 trof Hunt¹ 27 jongens en 25 meisjes aan, terwijl van twee gevallen het geslacht onbekend bleef.

e. AETIOLOGIE VAN DE NIERAANDOENING.

Komt een chronische interstitieele nephritis bij kinderen al niet vaak voor, nog zeldzamer is de combinatie van deze aandoening met dwerggroei. Arraga² (1904) trof onder 308 gevallen van atrophische nephritis slechts één persoon aan, die jonger was dan 20 jaar. Heubner³ zag onder 17000 sectie-gevallen slechts twee maal een ernstigen vorm van korrelige atrophie. Reeds door Helledall⁴ is in 1897 geprobeerd, de oorzaak der schrompelnieren bij heel jonge kinderen — één zijner gevallen betrof een meisje van een half jaar — te achterhalen. De sterke intensiteit van het proces in de nieren zijner patiënten, die onmogelijk tijdens den korten levensduur, maar reeds veel eerder ontstaan zou moeten zijn, gepaard aan anamnestiche gegevens, dat de kinderen geen roodvonk gehad zouden hebben, voorts, dat in den zin van praedispositie voor nierziekten (Helledall) tengevolge van erfelijke belasting, de moeder alleen tijdens de graviditeit van de beide kinderen aan nephritis zou hebben geleden, doet Helledall, behalve een intrauterine oorzaak — hetzij infectieus, hetzij toxisch — een bepaalden erfelijken bodem aannemen.

Ook Jacobs⁵ (1913) kon in gevallen van genuïne schrompelnieren moeilijk roodvonk als oorzaak aanwijzen en dacht, naar analogie van de levercirrhose bij kinderen (Morell-Lavallée) aan een minderwaardigen kiemaanleg.

1. Intrauterine oorzaak.

Over deze oorzaak is veel geschreven (Jacob en Durand⁶ en anderen). Bij Arraga's patiënt⁷ leed de moeder aan malaria en nam gedurende de graviditeit veel chinine in. Een andere vrouw leed aan tuberculose, was verder morphino-

¹ Amer. J. o. Dis. o. Childr. 1927. ² Arch. d. Méd. d. Enf. 1904.
³ Arch. f. kinderh. 1897. ⁴ Berlin. Klin. Wochens. 1913. ⁵ Gazette d. Hôp. 1921. ⁶ Arch. d. Méd. d. Enf. 1904.

maan en had een röntgen-castratie ondergaan (A m e s s e en B l a c k, geciteerd bij J a m m e t). E l l i s en E v a n s¹ vermeldden een nephritis gedurende de graviditeit. B a r b e r² noemde den gevordenden leeftijd der moeders, die multipara waren, terwijl anderen weer wezen op het verschijnsel, dat in kinderrijke gezinnen meestal de laatst-geborenen aan de ziekte leden (W a l l i s³).

Er waren experimenten uitgevoerd, die deze meening vaste basis konden geven. Bekend zijn de proefnemingen van R a t h e r y⁴ in 1905, die bij vrouwelijke dieren (konijnen, honden en caviae) met inspuitingen van nephrotoxisch serum, nier-emulsie, of ricinusolie of na eenzijdig onderbinden van de nierader, een nierlaesie heeft kunnen teweegbrengen. Deze dieren kregen dan jongen met een aangeboren chronische nieraandoening en dwerggroei. Trouwens ook bij den mensch vond hij, samen met C a s t a i g n e, bij obductie van neonati uit moeders met duidelijke nierafwijkingen geboren, een manifeste niersclerose met tubulaire veranderingen.

Geheel anders is de zienswijze van W e l z⁵. Deze neemt om onderstaande redenen geen intrauterine nephritis van de foetus aan. De nieren immers zouden volgens hem tijdens het intrauterine leven slechts een minimale functie uitoefenen. De afbraakproducten, die bij de stofwisseling ontstaan en in de bloedbaan circuleeren, zullen door de placenta via het moederlijk bloed worden uitgescheiden. Ook in de laatste maanden van de graviditeit blijft deze functie gering. De vele voorbeelden van foetus, die zich zonder nieren niettemin acht à negen maanden lang normaal kunnen ontwikkelen en verder het feit dat bij aanwezigheid van slechts één nier, deze pas na de geboorte compensatorisch gaat hypertrophieeren, geven steun aan W e l z's opvatting.

Desalniettemin gelooven F l e t c h e r⁶, E v a n s⁷, A s h b y⁸ en vele anderen, dat de ziekte het resultaat is van „renal changes in uterine life”. Hoe zou W e l z anders het feit willen verklaren, dat een kind, dat slechts 45 minuten geleefd had, bij sectie een chronische nephritis bleek te hebben? P a r s o n s⁹ zocht de oorzaak in een toxaemie „acting during early life”.

¹ Quarterl. J. o. Med. 1933. ² Brit. Med. J. 1913. ³ Monats f. Kinderh. 1935. ⁴ Thèse de Paris. 1905. ⁵ Renaler Zwergwuchs. 1936. ⁶ Proc. o. t. Roy. Soc. o. Med. 1919-1920. ⁷ Quart. J. o. Med. 1922. ⁸ Rep. o. t. Soc. o. Dis. o. Childr. 1900. ⁹ Brit. M. J. 1911.

Niet geheel in dit verband thuishoorende was de beschadiging van het kiemplasma door loodvergiftiging, waaraan de vader van een patiëntje lijdende was (Heubner¹).

2. Erfelijkheid en familiair voorkomen.

De Toni², Fanconi³ en anderen hebben bloedverwantschap van de ouders hunner patiënten vermeld. De erfelijke belasting vinden wij verder nog gememoreerd bij Fletcher (prae-dispositie), Lightwood en Loeschke⁴. De patiënt van Ellis en Evans⁵ had een moeder met hypertensie en een broer lijdende aan de ziekte van Bright. Frölich⁶ heeft verteld van een kind, waarvan de ouders schijnbaar gezond waren, maar waarvan de oom van moederszijde aan een chronische nephritis ten gronde ging. Hunt heeft een geval medege-deeld, waarvan één der grootouders tengevolge van een chronische nephritis gestorven was, terwijl de moeder gedurende de partus ziek was en last had van braken, epigastrische pijnen en een voorbijgaande amaurose. Ook György⁷ heeft een geval vermeld, waarbij de vader nierlijder was.

Veel betrouwbaarder en veelvuldiger schijnt het familiair optreden te zijn in bepaalde gezinnen, waar broers en zusters gelijktijdig aan renalen dwerggroei of rachitis lijdën (Debré⁸ c.s., Fanconi⁹). In de publicatie van Hellendall zijn twee gevallen bij zusters genoemd. Barber¹⁰ en Foerster hebben familiaire gevallen aangetroffen bij broer en zuster. Zelfs drie leden in hetzelfde gezin zijn wel eens getroffen (Bader¹¹). Een ander kind had een zuster, die op 2½-jarigen leeftijd tengevolge van een nieraandoening overleden is (Glaser¹²). Silberstern¹³ heeft een familiaire atrophie van den nervus opticus beschreven bij twee broers, waarvan de één hoogstwaarschijnlijk aan renalen dwerggroei, de ander vermoedelijk aan renale rachitis leed.

Ook in psychische aberraties ziet men aanwijzingen voor een zekere erfelijke belasting. Heubner noemde een kind, dat

¹ Jahrb. f. Kinderh. 1913. ² Acta Paediat. 1933. ³ Deuts. Med. Ws. 1936. ⁴ Jahrb. f. Kinderh. 1934. ⁵ Quart. J. o. Med. 1933. ⁶ Ref. Jahrb. f. Kinderh. 1906. ⁷ ibid. 1928. ⁸ La Presse Méd. 1937. ⁹ Deuts. M. W. 1936. ¹⁰ Brit. M. J. 1913. ¹¹ gecit. bij J a m m e t. ¹² Jahrb. f. Kinderh. 1918. ¹³ Wien. Kl. Ws. 1911.

idioot was. Het meergenoemde patiëntje van Glaser was dat eveneens en ook diens tante, die in een sanatorium leefde. De patiënten van Foerster en Wallis stammen uit een psychotisch zwaar belaste familie.

Tegenover al deze feiten staan de talrijke gezonde moeders, die, mochten zij een ziekte doorgemaakt hebben, nadien toch nog gezonde kinderen ter wereld hebben gebracht. In dit opzicht belangrijk is de mededeeling van Apert¹: er was in zijn geval vermoedelijk sprake van een ééneiïge tweeling, waarvan de één wel, maar de ander geen renalen dwerggroei kreeg. (zie ook Scott-Easton²).

3. Congenitale afwijkingen.

Congenitale afwijkingen, die herhaaldelijk den renalen dwerggroei vergezellen, versterken velen, onder anderen Kluge, in de meening, dat een ernstige nieraandoening alléén niet voldoende is om den stoot te geven tot den dwerggroei, maar dat er naast een kiembeschadigend agens, hetzij op hereditairen, hetzij op familiären bodem, ook voorzeker gedacht moet worden aan begeleidende afwijkingen, resp. misvormingen van de afvoeren van het uropoëtisch systeem, welke den weg kunnen wijzen naar verheldering omtrent het ontstaan van het syndroom. Hier volgt een opsomming van de aangeboren stoornissen in de afvoerende urinewegen, welke bij renalen dwerggroei vermeld worden.

1. Ellis en Evans³ (1933): dilatatie en hypertrophie van de afvoerende urinewegen zonder hindernis in den afvoer. In één geval kon voorts een dubbele ureter en nierbekken vastgesteld worden, terwijl in een ander de totale afwezigheid van pyela, ureteren en blaas werd vermeld.
2. Faxen⁴ (1932): dubbelzijdige hydronephrose en dilatatie der ureteren.
3. Elliott⁵ (1933): röntgenologisch vastgestelde verwijding van de blaas en van beide ureteren en nierbekkens.
4. Meier en Thoenes⁶ (1935): uitzetting van pyela,

¹ Bull. e. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 1934. ² Proc. o. t. Roy. Soc. Med. 1928. ³ Quart. J. o. Med. 1933. ⁴ Acta Paediat. 1932. ⁵ J. o. t. Amer. Med. Ass. 1933. ⁶ Zts. f. Klin. Med. 1935.

ureteren en blaas. Zij hebben daarbij aan ureter-atonie gedacht.

5. Guthrie¹ (1901): eenzijdige hydronephrose.
6. Ellis² (1935): dilatatie der ureteren en blaas-hypertrophie, vermoedelijk ten gevolge van klepvorming aan de inmondingsplaats van de urethra in de blaas.
7. Smyth en Goldman³ (1934): dubbelzijdige hydronephrose en hydroureter, welke door hen als misvormingen worden beschouwd.
8. Loeschke⁴ (1934): dubbelzijdige hydronephrose en hydroureter.
9. Kluge⁵ (1937): atresie van de urethra en van de ureteren, met dubbelzijdige hydronephrose en hydroureteren.
10. Duken⁶ (1928): dubbelzijdige hydronephrose en hydroureteren.
11. Cornelia de Lange⁷ (1933): röntgenologisch waargenomen megalopelvis en megaloureter beiderzijds, waarbij gedacht werd aan een aangeboren te grooten aanleg of aan een innervatiestoornis⁸.
12. Shelling en Remsen⁹ (1935): hydronephrose, sterk uitgezette ureteren met een doorsnede van 3,5 cM en voorzien van klepvormige vormsels over de geheele lengte.
13. Langmead en Orr¹⁰ (1933): blaasdilatatatie en spierhypertrophie, vergezeld van een verwijding van beide ureteren.
14. Parmelee¹¹ (1934): uitgezette ureteren en blaas.
15. Naish¹² (1912): hypospadie.
16. Porter¹³ (1915): congenitale misvorming van de urethra.
17. Sendrail en Bézy¹⁴ (1933): exstrophie vesicae en epispadie.
18. Scott-Easton¹⁵ (1928): phimosis.
19. Silberstern¹⁶ (1911): uitzetting en hypertrophie van de blaas en van beide ureteren en verwijding van de nier-

¹ Rep. Soc. Study Dis. Childr. 1901. ² Lancet 1935. ³ Amer. J. o. Dis. o. Childr. 1934. ⁴ Jahrb. f. Kinderh. 1934. ⁵ Virchow's Archiv. f. Pathol. Aant. etc. 1937. ⁶ Zeitschr. f. Kinderh. 1928. ⁷ Ned. Tijds. v. Geneesk. 1933. ⁸ Geneesk. Bladen, no. XII, 1927. ⁹ Bull. Johns Hopkins Hosp. 1935. ¹⁰ Arch. o. Dis. in Childr. 1933. ¹¹ Amer. J. o. Dis. o. Childr. 1934. ¹² Brit. J. o. Childr. Dis. 1912. ¹³ gecit. door Ellis en Evans. 1933. ¹⁴ Arch. d. Méd. d. Enf. 1933. ¹⁵ Proc. o. t. Roy. Soc. o. Med. 1928. ¹⁶ Wien. Klin. Wochens. 1911.

bekkens bij een 15-jarigen jongen, die hoogstwaarschijnlijk een renale dwerg is.

20. Bryant en Hale White¹ (1901: hypertrophische blaas, ureteren zoo dik als darmlissen en uitgezette nierbekkens. De nieren toonen het beeld van een chronische interstitieele nephritis. Vermoedelijk was bij dezen zuigeling, die op een leeftijd van 6 maanden gestorven is, sprake van renalen dwerggroei.
21. Vogt² (1933): het pyelogram toonde een rechtszijdige hydronephrose.

In het geheel kunnen wij, de 14 gevallen van Ellis en Evans medegerekend, in 30 van de 100 bekende gevallen van renalen dwerggroei uitzettingen van bepaalde deelen van den tractus urogenitalis vermeld vinden. Zooals in de gevallen van Ellis en Evans en van Elliott, bevorderen zij in belangrijke mate de kans op een opstijgende infectie, welke dan de nier kan aantasten. De vroegtijdige hardnekkige pyurie bij den patiënt van C. de Lange deed volgens haar aan een aangeboren misvorming der urinewegen denken, waarbij een infectie, hetzij haematogeen, hetzij urinogeen, gemakkelijk tot stand kan komen, zoodat het proces, via een etterige nephritis met eventueele abcesvorming, ten slotte als een hydronephrotische schrompelnier zijn einde vindt.

Naar aanleiding van Loeschke's gevallen maakte Kluge de opmerking, dat de vaak voorkomende hydronephrose bij kinderen zelden met renalen dwerggroei gepaard gaat en er iets anders bij moet komen om bij deze hydronephrose renalen dwerggroei te zien optreden, en wel een chronische nephritis, zoodat hij dienovereenkomstig de volgende stelling verdedigt: „bij renalen dwerggroei behoort beslist chronische nephritis; de gevonden dilatatie en hypertrophie der urinewegen zijn misvormingen, waarop de eerste superponeert.”

Men heeft zich echter ook afgevraagd, of de verwijde urinewegen niet mechanisch de nieraandoening zouden kunnen teweegbrengen. In plaats van een dunwandigen zak, die, zooals dat bij stenose regel is, de hydronephrose uitmaakt, ziet men echter meestal bij renalen dwerggroei in dergelijke gevallen een zeer kleine nier, waaraan dan een gedilateerd nierbekken hangt

¹ Guy's Hosp. Rep. 1901. ² Amer. Journ. o. Roentgen. a. Radiumther. 1933.

(Debré c.s.). Ook het feit, dat niet elke renale dwerggroei vergezeld gaat van een uitzetting der urinewegen en dat atrophische nieren meer dan eens gepaard gaan met een normalen tractus, doet vermoeden, dat tusschen nieraandoening en afwijking der urinewegen weinig oorzakelijk verband bestaat.

Andere gevonden congenitale afwijkingen in het uropoëtisch apparaat en wel *in de nieren*, zijn:

1. Hellendall¹ (1897): chondromen in de nieren.
2. Glaser² (1918): deze veronderstelde, dat een primaire hypoplasie der niervaten oorzaak kon zijn van de pathologische nierveranderingen, een meening, die Greene na bestudeering van de literatuur tot 1922 niet kon deelen.
3. Paterson³ (1920), Greene⁴ (1922), Brockman⁵ (1926), Welz⁶ (1936): aangeboren cystennieren. Deze cysten, die in groot aantal aanwezig zijn en nu eens verondersteld worden te zijn ontstaan uit de glomeruli, dan weer uit de tubuli, worden door Hamperl en Wallis⁷ en vele anderen niet als echte cysten erkend. Welz daarentegen beschouwt deze congenitale cystennieren echter als een „Hemmungsmiszbildung“, een hamartie. Herxheimer⁸ spreekt in dit geval van „hamartoom“.
4. Welz gaat nog verder en oppert het vermoeden, dat ook de zoogenaamde chronische interstitieele nephritis primair geen ontsteking is, maar eveneens een hamartie, een ontwikkelingsfout van het nierparenchym. Zelfs de congenitale luetische nier is volgens hem als zoodanig te beschouwen. De buitengewoon kleine nier van een patiënt van Hamperl en Wallis⁹ en het histologische beeld daarvan doet het vermoeden rijzen van een aangeboren „Unterentwicklung“ (zie ook Weiss, 1922 en Babès, 1905). Eveneens sluit C. de Lange¹⁰ de mogelijkheid van een misvorming der nieren niet uit. Kluge¹¹ spreekt van hypoplastisch kleine nieren met primitieven histologischen bouw of zonder glomeruli. Parmelee¹² (1934) constateert een congenitale nierano-

¹ Arch. f. Kinderh. 1897. ² Jahrb. f. Kinderh. 1918. ³ Proc. o. t. Roy. Soc. o. Med. 1920. ⁴ Amer. J. o. Dis. o. Childr. 1922. ⁵ Brit. J. o. Surgery 1926-27. ⁶ Renaler Zwergwuchs 1936. ⁷ Virchow's Archiv. f. pathol. Anat. etc. 1933. ⁸ Gruber: Missbildungen d. Harnorgane. 1927. ⁹ Virchow's Arch. f. pathol. Anat. etc. 1933. ¹⁰ Ned. T. v. Gen. 1933. ¹¹ Virchow's Arch. f. pathol. Anat. etc. 1937. ¹² Amer. J. o. Dis. o. Childr. 1934.

malie in den vorm van stilstand in de ontwikkeling der tubuli colligentes. Evans¹ (1922) heeft bij een veertienjarigen jongen een zeer kleine nier beschreven, die gelobd was en op doorsnede slechts twee goed ontwikkelde pyramiden bleek te bezitten. Hij noemde dit een „congenital reduction in substance”.

5. Cameron² (1918): hoefijzernier, die bij microscopisch onderzoek een chronische interstitieele nephritis bleek te zijn.
6. Nettleship³ (1903) kon bij zijn patiënt slechts één nier vinden.
7. Evans¹ (1922) hield een dubbele nierslagader en de aanwezigheid van vaatsplitsing op eenigen afstand van de nieren voor een congenitale anomalie.
8. Vogt⁴ (1933): de linker nier bleek bij de operatie afwezig te zijn.

Ook buiten het uropoïetisch apparaat worden bij renalen dwerg-groei nu en dan misvormingen aangetroffen: bijvoorbeeld hals-angioom (Apert, Bréhier en Ferroir⁵), congenitale anomalie van den fundus van het oog (Ellis en Evans⁶), klompvoeten (Moncrieff⁷), ongelijke ontwikkeling van de onderste ledematen (Fairbank⁸), congenitale heupluxatie (Debré, Marie en Jammes⁹), verkorting der Achillespees (geciteerd bij Jammes¹⁰). Bij een elf-jarig meisje werden door Kluge¹¹ een groot aantal afwijkingen gevonden, o.a. een gebrekkige scheiding in midden- en bovenkwab van de rechter long, gemis van den rechter schildklierkwab, aangeboren vesicovaginaal fistel, clitoris-hypertrophie, bijmilt- en bijnier-hypoplasie.

Dat zijn allemaal misvormingen of afwijkingen, die in het kader van het geheel den nadruk leggen op een minderwaardige constitutie. (Loeschke, Kluge, Glaser).

4. *Cystopyelitis en pyelonephritis.*

De meergenoemde congenitale misvormingen der urinewegen (hydronephrose etc.) worden bijna altijd secundair geïnfecteerd

¹ Quart. J. o. Med. 1922. ² Brit. J. o. Childr. Dis. 1917-18, ³ Roy. London Ophthal. Hosp. Rep. 1903. ⁴ Amer. Journ. o. Roentgen. a. Radiumtherapy, 1933. ⁵ Bull. Mém. Soc. d. Méd. d. Hôp. de Paris. 1934. ⁶ Quarterl. J. o. Med. 1933. ⁷ Proc. Roy. Soc. o. Med. 1925, ⁸ Proc. Roy. Soc. o. Med. 1921. ⁹ La Presse Méd. 1937. ¹⁰ Thèse Paris. 1936. ¹¹ ibid.

(D u k e n¹, L o e s c h k e², F a x e n³ en anderen), hetzij urinogeen, hetzij haematogeen (d e L a n g e⁴). Omgekeerd vindt deze infectie haar ontstaan en behoud in de aanwezigheid van de afwijkingen, maar nooit zou deze infectie beslissend zijn voor het ontstaan van de chronische nephritis (D e b r é⁵ c.s., 1937). Andere schrijvers, die nog van deze ontsteking gewagen, zijn P o r t e r (1915), L a t h r o p (1926), O g i l v i e⁶ (1922-23), G y ö r g y⁷ (1928), C. d e L a n g e⁸ (1933), K l u g e⁹ (1937) en S u n d a l (1933).

5. *Infectie en infectieziekten.*

In gevallen van renalen dwerggroei, waar als anatomisch substraat een chronische nephritis gevonden wordt, ligt het voor de hand aan r o o d v o n k te denken, hetwelk toch bij het jonge kind als de voornaamste oorzaak van acute nephritis beschouwd wordt (G r e e n e¹⁰, 1922), die later ook in een chronischen toestand kan overgaan. Volgens C r o o k e¹¹ (1890) kan deze zich heel snel, zelfs binnen twee maanden, tot een schrompelnier ontwikkelen. In het geval van J a c o b s¹² (1913) kreeg het zevenjarig meisje vier weken voor binnenkomst scarlatina. De veranderingen in de nierarteriën (verdikte media) en de harthypertrophie wezen er echter op, dat de nier reeds vóór het optreden van de scarlatina moest zijn aangedaan, hetgeen echter de mogelijkheid niet uitsluit, dat deze infectieziekte een daardoor in het leven geroepen acute nephritis fataal kan doen eindigen, (B o y d¹³, 1922, G r e e n e¹⁴ 1922). Ook H e u b n e r¹⁵ (1906) gelooft, dat schrompelnieren zich na een acute nephritis zouden kunnen ontwikkelen. Hij citeerde een geval van een patiënt van achttien jaren, die tevoren vier jaar aan een acute nephritis geleden had.

Slechts enkele gevallen uit de literatuur van acuut beginnende nephritis komen naar aanleiding van het bovenstaande in aanmerking (E l l i s, 1933; S m y t h en G o l d m a n, 1934; E l l i s en E v a n s, 1933; S n a p p e r¹⁶ 1934; H a m p e r l e n

¹ Zts. f. Kinderh. 1928. ² Jahrb. f. Kinderh. 1934. ³ Acta Paed. 1932. ⁴ ibid. 1933. ⁵ La Presse Méd. 1937. ⁶ Proc. Roy. Soc. o. Med. 1922-23. ⁷ ibid. 1928. ⁸ ibid. 1933. ⁹ ibid. 1937. ¹⁰ Amer. J. o. Dis. o. Childr. 1922. ¹¹ Gecit. door H e l l e n d a l l 1897. ¹² Berl. Klin. Ws. 1913. ¹³ Amer. J. o. Dis. o. Childr. 1922. ¹⁴ ibid. 1922. ¹⁵ Jahrb. f. Kinderh. 1913. ¹⁶ Ned. Tijds. v. Gen. 1934.

Wallis, 1933). De patiënt van De Toni was vier jaar oud, toen hij onder behandeling kwam met een uitgesproken dwerggroei en symptomen van rachitis. Enkele maanden later kreeg het kind roodvonk met consecutieve cystitis, die alleen door urine-onderzoek vastgesteld was geworden. Of in de urine ook vóór het uitbreken van de scarlatina afwijkingen bestonden, werd door De Toni niet vermeld.

Uit het bovenstaande blijkt, dat de scarlatina waarschijnlijk geen aetiologische rol speelt bij het ontstaan van den dwerggroei, doch deze eerder compliceert. Snapper onder anderen deelde echter in 1934 een geval van renalen dwerggroei mede, waarbij uitdrukkelijk het te voren bestaan van een scarlatina-nephritis werd vermeld. Vaak komt in de historia morbi roodvonk voor, zonder dat de schrijvers een daarbij ontstane nephritis konden veronderstellen (Barber, 1920) of men kende den niertoestand vóór de opgetreden roodvonk-nephritis niet, zoodat de vraag, of niet lang te voren de nier reeds aangedaan was, onbeantwoord moest blijven. Bij Ellis en Evans en Hamperl en Wallis zou deze infectieziekte een chronische glomerulonephritis veroorzaakt hebben.

Greene vond in 1922 in de meeste gevallen van chronische diffuse nephritis telkens weer mazelen in de voorgeschiedenis, een infectieziekte, die evenwel zelden als oorzaak van nephritis aangenomen wordt. In de literatuur is hieromtrent het geval bekend van het vijfjarige meisje, dat Aronade¹ in 1909 beschreven heeft, hetwelk na mazelen een acute nephritis met oedemen heeft gekregen. Microscopisch bleken in de tubuli en tusschen het bindweefsel kalkafzettingen te bestaan.

Andere infectieziekten, zooals diphtherie, pneumonie, influenza, typhus etc. worden ook wel eens, maar naar onze meening zonder reden, als aetiologische factor aangehaald. Het spreekt vanzelf, dat ook in dit verband aan lues, waaraan zoo verscheidene congenitale afwijkingen toegeschreven worden, aandacht wordt besteed (Foerster², 1887; Guthrie³, 1901; Nobécourt⁴, 1920 en 1929; Barber; Hutinel⁵, 1922). In het geval van Guthrie had de moeder zes maal abortus gehad. De vader van den patiënt van Foerster² stierf aan een luetische aandoening. Van belang is het hier even op de theorie van Hutinel⁵ in te gaan. Sprekende

¹ Jahrb. f. Kinderh. 1909. ² Jahrb. f. Kinderh. 1887. ³ Rep. Soc. Dis. Childr. 1901. ⁴ Monde Méd. 1920. ⁵ Arch. d. Méd. d. Enf. 1922.

over nephritiden bij heel jonge kinderen wees hij op een bepaalden vorm, de nieraplasie, gekoppeld aan een interstitieele nephritis, welke gewoonlijk veel gelijkenis toont met den atrophischen vorm bij den volwassene of bij den grijsaard en welke volgens hem niet zelden moet worden toegeschreven aan lues, te meer, omdat het aannemen van een viscerale of endocrine laesie, intoxicatie of infectie moeilijk te vereenigen is met die vormen, waarbij de aanwijzingen tot de prilste jeugd teruggaan. Deze vorm van nieraplasie werd door *Hutinel* herhaaldelijk gecombineerd gezien met dwerggroei. Lues geeft niet alleen aanleiding tot nieraplasie, welke op haar beurt invloed op de ontwikkeling en op de constitutie van het individu zal uitoefenen, maar is volgens denzelfden schrijver ook verwekker van andere ernstige aandoeningen in vele inwendige organen, welke één der veelvuldigste oorzaken van dystrophie zijn. Sommige dystrophische vormen lijken volgens *Hutinel*, zooals bij het meisje van zestien jaar, bij wie inderdaad de schildklier atrophisch en sclereus was, op endocrine veranderingen te berusten. Ook de adipositas wijst op een endocrine aandoening.

Wij spraken reeds over de hamartie volgens *Herxheimer*. Ook bij deze congenitale lues van de nier zou de nierverandering op een ontwikkelingsstoornis berusten (zie *Welz* 1936).

Tuberculose zou in het geval van *Nettleship* een aetiologische rol gespeeld hebben. *Heubner*¹ (1913) schreef drie gevallen van „chronische Nephrose im Kindesalter” toe aan tuberculose. *Meier en Thoenes*² (1935) vonden in één geval bij sectie tuberculeuze verkaasde klieren aan den longhilus.

6. *Loodintoxicatie.*

Op de vorige bladzijden maakten wij reeds gewag van de Australische nagelbijters, die hun gewoonte met een loodintoxicatie moeten boeten. *Nye*³ (1931) beschreef de verschijnselen, welke onder invloed van deze chronische loodvergiftiging ontstaan, namelijk: chronische nephritis en dwerggroei. Van tachtig gevallen van chronische interstitieele nephritis vond hij er veertien, welke vroeger voor loodvergiftiging in behandeling waren ge-

¹ Jahrb. f. Kinderh. 1913. ² Zts. f. Klin. Med. 1935. ³ Med. J. o. Australia 1931.

weest. Over de herkomst van het lood wordt het volgende gezegd: „de veranda-railings in Queensland, waar deze gevallen gesignaleerd worden, zijn met loodverf bestreken, welke door de zon gedroogd en in gepulveriseerden vorm op de vochtige vingers van de kleine Australiërs komt te zitten. De slechte gewoonte van nagelbijten maakt dan zonder meer de porte d'entrée voor het lood duidelijk". Hier moge nog vermeld worden dat een patiënt van Lucas¹ (1883), lijdende aan rachitis en albuminurie, van beroep loodgieter was.

7. Voedingsstoornis.

Brockman² (1926) heeft in vage termen over „nutritional changes" geschreven, welke misschien oorzaak van de nephritis zouden kunnen zijn.

8. Urolithiasis.

Nier- en blaassteen en zijn zeker niets ongewoons in het jonge leven (Collins³, 1913; de Langen⁴) en kunnen zeker een bron vormen van obstructie en van infectie met consecutieve nierbeschadiging. Nergens evenwel vinden wij in de enkele gevallen, waar steenen met renalen dwerggroei gecombineerd voorkwamen (zie blz. 77) een duidelijk causaal verband tusschen beide aandoeningen gelegd. Of de steenen worden als secundair opgevat, hetgeen bij het patiëntje van Smyth en Goldman⁵ het geval was (hyperparathyreoidie), of zij worden in een enkel geval (Foubert⁶) als oorzaak van de nierlaesie mogelijk geacht. Tot ernstige pyelonephritis (Bernhard⁷) of hydronephrose plegen deze steenen in de meeste gevallen geen aanleiding te geven.

9. Cystine-stofwisseling.

Een stoornis in de cystine-stofwisseling zou bij kinderen tot chronische nephritis en zelfs renale rachitis aanleiding kunnen geven. Enkele zeldzame gevallen van vermoedelijken renalen dwerggroei met cystine-ophooping in verschillende weefsels, maar zelden in de nieren, worden vermeld door Lignac⁸

¹ Lancet 1883. ² Brit. J. o. Surg. 1926-27. ³ Amer. J. o. Dis. o. Childr. 1913. ⁴ Meded. v. d. Dienst. v. Volksgez. 1929. ⁵ Amer. J. o. Dis. o. Childr. 1934. ⁶ Thèse de Paris. 1927. ⁷ Deut. Med. Wochs. 1897. ⁸ Ned. T. v. Gen. 1937.

(1937), Russell en Barrie¹ (1936) en Beumer en Wepler² (1937).

10. *Endocrine oorzaak.*

Het samengaan van endocrine aandoeningen met renalen dwerggroei doet vanzelf de vraag rijzen, of wellicht niet één gemeenschappelijke endocrine oorzaak, zoowel aan de nierlaesie als aan de andere symptomen, ten grondslag zou liggen (Hutinel en Harvier³, 1912 etc.). Price en Davie (1933) denken hierbij aan de hypophyse.

11. *Centrale zenuwstelsel.*

Naar aanleiding van het voorkomen van een koolhydraatstofwisselingsstoornis in hun eigen en ook in andere gevallen (Beumer en Wepler⁴, Fairbank⁵, Fanconi⁶ en Lignac⁷) wijzen Debré⁸ c.s. (1934, 1937) op een mogelijk extra-renale oorzaak van den renalen dwerggroei, welke haar zetel zou hebben in de diëncephaal-hypophysaire centra. Zooals algemeen wordt aangenomen, oefenen deze invloed uit op lengtegroei, vetverdeeling, suikerstofwisseling, waterstofwisseling en in zekere mate ook op de chloorstofwisseling. Een primaire laesie van deze centra zou volgens Debré⁸ c.s. in staat zijn een cirrhose van de nieren met dwerggroei te veroorzaken. Ook de andere verschijnselen, zooals infantilisme, stoornissen in de calcium- en phosphor-stofwisseling en de phosphatase-werking der nieren zouden hiermede verklaard kunnen worden. (Chown en Lee⁹, 1937).

Wij zijn uitvoerig in het bovenstaande op het vraagstuk van de verschillende theorieën omtrent de aetiologie ingegaan, want inderdaad geldt: „in a disease so uniformly fatal the aetiology should make the most important problem for investigation” (Barber¹⁰, 1926).

¹ Lancet 1936. ² Klin. Ws. 1937. ³ Arch. d. Méd. d. Enf. 1912.
⁴ Klin. Ws. 1937. ⁵ Proc. Roy. Soc. o. Med. 1921. ⁶ Dts. M. Ws. 1936.
⁷ Ned. T. v. Gen. 1937. ⁸ Arch. d. Méd. d. Enf. 1934, La Presse Méd.
 1937. ⁹ Amer. J. o. Dis. o. Childr. 1937. ¹⁰ Guy's Hosp. Rep. 1926.

f. BEGINSYMPTOMEN.

Meestal wordt aangenomen, dat het allereerste begin van de ziekte heel moeilijk met zekerheid vast te stellen is. (Barber¹, 1920 en '21). In 1928 nog schreef Duken², dat de kinderen zich aanvankelijk geheel normaal plachten te ontwikkelen. Ook het intermitterend optreden van de niersymptomen, i.c. de albuminurie, die trouwens niet altijd duidelijk aan den dag treedt (Barber¹, 1920), maken, dat het initiale stadium moeilijk te herkennen is.

Meer en meer blijkt echter uit de zorgvuldige bestudeering der ziektegevallen, dat de ziekte zich heel vroeg, als regel reeds bij den zuigeling, gaat manifesteren: slechts enkele kinderen zouden tot hun vier- à vijfjarigen leeftijd en nog zeldzamer, tot acht- à tienjarigen leeftijd, normaal groeien, voordat dwerggroei, botmisvormingen of plotselinge anaemie evident worden. Het verschil in de diverse opgaven omtrent het eerste optreden van de symptomen kan best door het feit verklaart worden, dat de kinderen meestal pas op een leeftijd onderzocht worden, als de dwerggroei of de skeletmisvormingen, (Barber³, 1922) al te zeer in het oog gaan loopen.

De kinderen worden, hoewel à terme, gewoonlijk met een onvoldoende gewicht geboren (Miller en Parsons⁴, Duken²). In enkele gevallen zijn zij echter bij de geboorte normaal. Al spoedig beginnen zij zich van de normale kinderen te onderscheiden, zij blijven in vergelijking met kinderen van denzelfden leeftijd tenger en lichter van gewicht. Zij leeren laat zitten en loopen en worden meestal als „zwakke" kinderen aangeduid (Greene⁵, Hunt⁶ en anderen).

Ook de dentitie vindt later dan gewoonlijk plaats. De ouders worden vaak het eerst opmerkzaam gemaakt op een onleschbare dorst (Naish⁷, 1912), welke volgens Miller en Parsons⁴ reeds vanaf de geboorte kan bestaan.

De kinderen ontzien niets en drinken uit plassen (Foer-

¹) Lancet 1920. Quart. J. o. Med. 1921. ² Zts. f. Kinderh. 1928.
³ Guy's Hosp. Rep. 1922. ⁴ Brit. J. o. Childr. Dis. 1912. ⁵ Amer. J. o. Dis. o. Childr. Maart 1922. ⁶) idem 1927. ⁷ Brit. J. o. Childr. Dis. 1912,

ster¹⁾), uit badkuipen, soms zelfs hun urine (Hamperl en Wallis²⁾) of het water, dat voor begieten van bloemen bestemd is (Welz³⁾). Een jongen van zes jaar drinkt zoo wel eens twee liter water per dag (Hunt). Naast deze enorme polydipsie treden polyurie en enuresis nocturna op. Fletcher⁴ (1920) demonsteerde een jongen van acht jaar, wegende 10,7 Kg. (21½ lb), die een dermate hoogen graad van polyurie bezat, dat hij ongeveer het derde gedeelte van zijn lichaamsgewicht aan urine afscheidde.

De botsymptomen treden meestal pas op, als de kinderen ouder zijn: op vijf- à zevenjarigen leeftijd (Parsons⁵, 1927), op acht- à tienjarigen of zelfs pas op tien- à vijftienjarigen leeftijd (Barber⁶, 1921) en zelden in het eerste (Patterson⁷) of tweede levensjaar (Parsons⁵).

Na dit allereerste begin schrijdt de ziekte langzaam voort, ofschoon er ook wel gevallen beschreven zijn, die zes à acht jaren en nog langer geobserveerd konden worden en tijdelijk een verbetering toonden. Het beeld der progressieve aandoening wordt dan geheel beheerscht door de symptomen, welke de zieke nieren toonen, door de botafwijkingen en de algemeene lichamelijke ontwikkelingsstoornis. Wij zullen bij de bespreking der bijzonderheden op de volgende bladzijden elk dezer hoofdsymptomen afzonderlijk behandelen en tot besluit de pathologisch-anatomische afwijkingen vermelden, niet alleen van de nieren, maar ook van de andere organen. Zoodoende hopen wij het zeer ingewikkelde symptomencomplex in al zijn uitgebreidheid te overzien.

g. DWERGGROEI.

In de vorige regels hebben wij reeds gewag gemaakt van het lage lichaamsgewicht, waarmee de kinderen meestal ter wereld komen. Zij groeien de eerste jaren gewoon door, zonder dat de

¹ Jahrb. f. Kinderh. 1887. ² Virchow's Archiv. f. pathol. Anat. 1933.
³ Renaler Zwergwuchs 1936. ⁴ Proc. Roy. Soc. Med. 1919-'20. ⁵ Arch. o. Dis. in childhood. 1927. ⁶ Quart. J. o. Med. 1921. ⁷ Proc. Roy. Soc. Med. 1919-20.

ouders iets abnormaals opmerken (Barber¹, 1921). Plotseling echter, zonder een duidelijke oorzaak, soms ook na een doorge-
maakte ziekte (mazelen: Welz²) wordt de groeistoornis bij de
kinderen duidelijk; zij zijn in vergelijking met hun schoolmakkers
aanmerkelijk kleiner. De zes-jarige patiënt van Fletcher³
(1911) droeg nog de kleeren, die voor hem op twee-jarigen leef-
tijd gemaakt waren. Hamperl en Wallis (1933) beschre-
ven een kind van elf jaren, dat voor vijf jaar kon doorgaan. Niet
zoo treffend, maar wel nauwkeuriger, zijn de maten, die wij hier-
onder zullen weergeven. Een verschil van 20% (Dukens' ge-
val, 1928) in vergelijking met de normale lichaamslengte is de
waarde, welke men als maatstaf voor dwerggroei in „*Traité de
Médecine des Enfants*” beschreven vindt. Soms wordt een ver-
schil van 45% (Barber, 1921) in de literatuur opgegeven.
Vele gevallen van dwerggroei blijken echter bij nader inzien nog
geen 20% te verschillen. In 1921 bijvoorbeeld heeft Barber
van zeven gevallen de lengteverschillen als volgt opgegeven: 15%,
17%, 15%, 8%, 15%, 25%, 18%, 19%. Van deze „dwergen” was
dus slechts één meer dan 20% onder de maat gebleven. Vermeld
dient er echter bij te worden, dat wij bij bovenstaande bereke-
ningen gebruik hebben gemaakt van de tabel in „*Traité de Mé-
decine des Enfants*”, welke slechts op Fransche kinderen van toe-
passing is, die over het algemeen kleiner van gestalte zijn dan
Angelsaksische. De percentages zijn dan ook waarschijnlijk nog
iets te hoog.

Uit de gegevens van Barber blijkt bovendien nog het vol-
gende: ten eerste, dat een dwerggroei tegen den volwassen leeftijd
nog progressief kan verlopen; ten tweede, dat het schijnt, alsof
de nierfunctie voldoende is om het kind zoo oud te laten worden,
doch tevens onvoldoende om het lichaam in staat te stellen te
groeien; ten derde, dat de grootste lengteverschillen niet altijd bij
de jongste kinderen worden gevonden.

Van 28 patiënten berekende Hunt (1927), op grond van
cijfers, zooals die door de American Child Health Association en
het Children's Bureau gepubliceerd werden dat de lichaamslengte
gemiddeld 24,2% onder de normale lag. Dit gemiddelde steekt dus
wel sterk af bij de cijfers, die wij bij Barber aangehaald von-

¹ Quart. J. o. Med. 1921. ² Renaler Zwergwuchs 1936. ³ Proc. Roy. Soc. o. Med. 1910-11.

den. Toch zegt Fletcher: „The degree of dwarfism which is seen in cases of this type of renal disease in children is much more marked than perhaps any other form of infantilism which we come across”.

Niettegenstaande hun kleine gestalte zijn zij goed geproportioneerd (De Toni, Hamperl en Wallis). Apert, Bréhier en Ferroir¹ (1934) drukken zich hierover juister uit. Wel „goed geproportioneerd”, zeggen zij naar aanleiding van hun geval, dat een meisje van 14 jaar was, maar overigens merken zij op: „La conformation est restée celle d'un enfant et non d'une adolescente. Relativement à la taille, les membres sont plus courts que chez l'adulte et le tronc plus long, tandis que c'est le contraire à l'adolescence”. Deze meening wordt volkomen gedeeld door Herz² en ook door Loeschke³, die vooral constateerde, dat het bovenbeen sterk van de normale lengte afweek. Debré, Marie, Dayras en Bernard⁴ (1935) vonden de verminderde lichaamslengte het meest geaccentueerd in de proximale segmenten der ledematen.

Men kan zeggen, dat hun lichaamsmaten geheel en al aan de lichaamslengte beantwoorden (Barber), maar niet aan den leeftijd, een toestand, zooals die uit de tabel van Hunt⁵ duidelijk tot uiting komt. Kortom er is sprake van een individu, dat, naar zijn lengte te oordeelen, veel jonger lijkt. Hier zij met nadruk er op gewezen, dat de renale dwerg, zooals uit bovenstaande beschouwingen blijkt, nooit dik is (Barber), maar evenmin ondervoed, hetgeen weer niet zeggen wil, dat hij niet tenger kan zijn en dit laatste des te meer, als de toestand verergert. Als differentieel diagnosticum met de dikke hypophysaire dwerg moge dit laatste naar voren gebracht worden.

Uit nog een andere tabel van Hunt (1927) blijkt, dat het gewicht in 25 gevallen gemiddeld 45,2% onder het normale ligt, dat bij dien leeftijd behoort. Bij vergelijking van het gewicht in verband met de lichaamslengte, hetgeen beter is dan in verband met den leeftijd, wordt in 14 gevallen — waarbij zoowel het gewicht als de lengte vermeld zijn — waargenomen, dat het gewicht gemiddeld minder dan 3% te laag is. Er is dus geen sprake van slechte voeding en de graad van gewichtsvermeerdering blijkt

¹ Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris. 1934. ² Zeits. f. Kinderh. 1929.
³ Jahrb. f. Kinderh. 1934. ⁴ Bull. Soc. d. Pédiatrie. 1935. ⁵ Amer. J. o. Dis. o. children. 1927.

recht evenredig te zijn met den graad van groei of beter uitgedrukt: de schijnbare ondervoeding op de 1e tabel blijkt eer een *ontwikkelingsstoornis* te zijn dan een echte „malnutrition”.

De vrouwelijke dwerg van Hutinel en Harvier (1912) vormt door haar adipositas een uitzondering op den regel; het is de vraag, of wij hier niet met een tegelijkertijd aanwezige endocrine aandoening te maken hebben. De andere soorten van endocrine dwerggroei zullen later bij de differentieele diagnose ter sprake komen.

Over de verhouding van lichaamslengte en lichaamsgewicht lezen wij bij Hunt, dat de kinderen gemiddeld 25% kleiner zijn dan normale kinderen van overeenkomstigen leeftijd. Het gewicht is ten naastenbij 45% lager.

In de meeste gevallen behouden deze dwergen gelaatstrekken, welke in overeenstemming zijn met hun leeftijd, maar niet met hun lichaamslengte. Zeer duidelijk ziet men dit op afbeeldingen van Apert, György, Loeschke, Barber en anderen en ook bij de patiëntjes met blaasstenen, die Roos van den Berg indertijd gedemonstreerd heeft (zie afb. 13 en 14). Een uitzondering op den regel vermelden Heeres en Koster (1933) die een „oude mannetjes gezicht” bij hun patiënt waarnamen.

Verder wordt bij deze dwergen in enkele gevallen een kinderlijke stem beschreven (Ogilvie¹). Bereiken ze de puberteit of overschrijden zij dezen leeftijd, zonder dat zich primaire en secundaire geslachtskenmerken ontwikkelen, dan krijgen wij het echte renale infantilisme. Volgens Barber zou dit echter niet voorkomen, daar hij twee dergelijke gevallen, meisjes van resp. 14 en 20 jaren, heeft waargenomen, die door de wél aanwezige, hoewel onregelmatige menstruatie en door de secundaire geslachtskenmerken blijk gaven, nog eenige functie van hun geslachtsorganen te hebben overgehouden. Elliott² zag één geval — Ellis en Evans³ vonden er vijf en Jammet drie — van renalen dwerggroei met secundaire geslachtskenmerken, welke aan den normalen leeftijd beantwoordden. Toch zijn dit uitzonderingen; vooral bij kinderen, die zeer klein zijn gebleven en groote rachitische misvormingen bezitten, blijft de puberteit geheel uit.

Niet alleen aan het lichaam in zijn geheel, maar ook aan de

¹ Proc. Roy. Soc. Med. 1922-23. ² J. o. t. Amer. Med. Ass. 1933.

³ Quart. J. o. Med. 1933.

verschillende lichaamsdeelen en aan de organen kan men den dwerggroei vaststellen. In het artikel van Kluge¹ onder anderen wordt deze verkleining der diverse lichaamsdeelen op verschillende wijzen vastgelegd.

Wij laten hier enkele theorieën volgen over de pathogenese van den dwerggroei, die feitelijk op insufficiëntie der groeischijven en op een gestoorde kalkstofwisseling berust.

1. De nierziekte alléén zou reeds door haar ernst en door haar tekort aan functioneerend nierparenchym het groeiend organisme zwaar kunnen beschadigen en zijn ontwikkeling tegengaan. Men denkt hierbij aan de experimenteele reductie van het nierweefsel door Bradford² (1899), die na exstirpatie van twee derde van het totale niergewicht de ontwikkeling van het proefdier zag stilstaan. Deze theorie wordt door vele Engelsche auteurs (Parsons, Barber en anderen) en door enkele Fransche, zooals Jacob en Durand³ aanvaard. Tot haar voorstanders rekenen wij ook Brockman⁴ (1926), die het woord „toxicose” voor den door de zieke nieren geschapen toestand bezigde.

Van der Hoeven⁵ (1935) stelt het renale infantilisme op één lijn met het hepatische, intestinale en cardiale infantilisme. Bij al deze aandoeningen bestaat er, volgens haar meening, een dysfunctie van één der groote stofwisselingsorganen. De vergelijking is echter niet op alle punten scherp door te trekken. Terwijl namelijk bij Herter's infantilisme het genezen van de stofwisselingsziekte door een sterke neiging tot groei gevolgd wordt, waardoor de achterstand geheel of gedeeltelijk wordt ingehaald, is dit bij den renalen dwerggroei geenszins het geval. Er bestaat zelfs hoegenaamd geen parallelisme tusschen den graad van de nieraandoening en de ontwikkelingsstoornis (Debré⁶ c.s. 1937, Noeggerath en Nitschke⁷, Herz⁸).

2. Het is meermalen opgevallen, dat de kinderen reeds vanaf de geboorte met voedingsstoornissen en anorexie te kampen hebben gehad (Foerster, Hamperlen Wallis, Miller en Parsons, Milligan, Naish), die nog erger

¹ Virchow's Archiv. f. Pathol. Anat. 1937. ² Journ. o. Physiol. 1899. ³ Gaz. d. Hôp. 1921. ⁴ Brit. J. o. Surg. 1926-27. ⁵ Maands. v. Kinder-gen. 1935, ⁶ La Presse Méd. 1937. ⁷ Handb. d. Kinderh. Pfaundler en Schlossmanns. ⁸ Zeits. f. Kinderh. 1929.

werden tijdens het spenen en bij den overgang van vloeibaar naar vast voedsel (Oppenheim¹, Paterson, 1920). Bij onze eigen dierproeven op ratten is ons opgevallen, hoe jonge dieren sterk reageeren op verminderde voedselopname en dan slecht gaan groeien. In hoeverre een dergelijke toestand bij het kind alléén door ondervoeding bereikt zou kunnen worden, is moeilijk te zeggen; evenmin is het met zekerheid uit te maken, of de voedingsstoornis niet juist het gevolg zou kunnen zijn van de nierziekte, zoodat een vicieuze cirkel gesloten wordt (Greene, 1922). Ook de ernstige aandoeningen van lever, hart, longen etc., die in den loop der ziekte enkele malen aangetroffen worden, kunnen de voeding op nadeelige wijze beïnvloeden (Hutinel, 1922).

Hoe het ook zij, de voedingsstoornis moge primair of secundair zijn, door verschillende schrijvers wordt hieraan een bepaalde invloed toegeschreven. Welz bijvoorbeeld spreekt dan, ook met het oog op de gestoorde stofwisseling ten gevolge van de nieraandoening, van een onvoldoende stofwisseling, met verandering van assimilatie en energieverbruik. Maar ook deze theorie wordt niet geheel door de feiten gedekt. Meerdere gevallen immers zijn bekend, waarbij de kinderen als normale individuen gedijd zijn, totdat, tegelijk met het optreden van botsymptomen, ook de nierstoornissen en de anorexie zich meer gaan manifesteren. Anderzijds moge niet over het hoofd gezien worden, dat de anorexie dikwijls vroeg kan optreden en wel bij die kinderen, die ook al heel jong door hun kleine gestalte en hun „zwak gestel” zijn opgevallen. Zoo zijn de grenzen niet scherp te trekken en raken wij verzeild in de materie, die onder punt 6 (zie blz. 36) beschreven staat.

3. Freudenberg en György² veronderstellen dat de acidotische toestand, die zich bij rachitis in een verhoogde uitscheiding van fosphaat en ammoniak in de urine manifesteren kan, een verminderde weefselademhaling teweeg zou brengen; Sendrail³ meent, dat ook nog de daarbij veranderde chemische samenstelling van het bloed — het gewijzigd calcium-phosphor quotiënt — voor de groeiremming aansprakelijk zouden zijn.

¹ Inaug. Diss. Halle 1891. ² Münch. Med. Ws. 1922. ³ Gecit. door Nobécourt c.s.: Bull. Soc. de Péd. 1929.

In verband met de acidosis willen wij wijzen op de phosphatase, een stof die bij het groeiproces een rol speelt en bij een p_H van 5 of lager inactief is, maar pas om en bij p_H 9 in vitro haar optimale werking blijkt te kunnen ontplooiën. (K a y¹, 1932).

4. „Dwerggroei, polyurie en polydipsie roepen beelden wakker van een of andere endocrine factor”, aldus Smyth en Goldman². Duken, evenals Miller en Parsons (1912) zoeken deze factor in de nier zelf. Hutinel en Harvier (1912) schreven de oorzaak van hun geval, dat met adipositas en spierdystrophie vergezeld ging, aan een functie-stoornis van de hypophyse toe.

Geen enkele hormonale therapie heeft echter bij den renalen dwerggroei eenig resultaat kunnen afwerpen. Dit is evenwel volgens Zondek en Reiter³ geen doorslaggevend argument; de hormonen kunnen immers ten gevolge van de stoornis in de concentratie van het calcium en het kalium onwerkzaam zijn geworden of door de veranderde stofwisseling beschadigd (Welz). De invloed der hormonen wordt bijvoorbeeld gedacht als een evenwichtsstoornis, welke haar weerslag vindt in de stofwisseling der mineralen en lipoiden.

Wordt bij acromegalie een woekering van eosinophile cellen in de hypophyse waargenomen, zoo gelooven omgekeerd Berblinger en Kraus (gecit. bij Welz) dat een verminderd aantal eosinophile cellen tot groeistoornis zou kunnen leiden, een theorie die bij den renalen dwerggroei echter ten eenenmale gespeend blijft van op histologische feiten berustende argumenten.

In die gevallen, waar naast den dwerggroei een vergrooting van de bijschildkliertjes gevonden wordt (Langmead en Orr, Smyth en Goldman, Shelling en Remsen, Kluge), zou de zoogenaamde hypothetische anti-groeifactor, die volgens Thompson⁴ in de glandulae parathyreoïdeae zit, kunnen worden overwogen.

5. Zelfs de polyurie en de albuminurie, welke laatste meestal maar miniem is, zouden door hun „drainage” de ontwikkeling kunnen storen (Miller en Parsons, 1912).

6. Loeschke (1934) gaat uit van de veronderstelling, dat een minderwaardige aanleg verantwoordelijk

¹ Physiol. Reviews 1932. ² Amer. J. o. Dis. o. Childr. 1933. ³ Zeits. f. Klin. Med. 1934. ⁴ J. o. Exp. Biology. 1934.

gesteld moet worden, niet alleen voor het infantilisme, maar ook voor de congenitale nierafwijking. De nieraandoening is volgens hem niet primair verantwoordelijk voor den dwerggroei. In denzelfden zin uiten zich Hamperl en Wallis. Welz¹ daarentegen is een andere meening toegedaan: „denn nur bei relativ wenigen Fällen war eine solche nachzuweisen. Auch wenn wir primär mangelhaft differenzierte Nieren annehmen, können wir wohl kaum, bei dem komplizierten Entwicklungsgang der Nieren, daraus den Schlus auf eine allgemeine abnorme Konstitution ziehen". Wij hebben reeds bij punt 2 aangestipt, dat deze redeneering slechts ten deele waar is. Het is merkwaardig, dat Welz voor de nephritis een ontwikkelingsrem van het nierparenchym aanneemt, maar een „allgemein minderwertige Konstitution beim renalen Zwergwuchs" ontkent.

7. Daar ophooping van cystine bij een vermoedelijk geval van renalen dwerggroei gevonden werden (Russel en Barrie²), wordt door sommigen de groeiremming toegeschreven aan een stoornis in de stofwisseling van dit voor de normale ontwikkeling van het lichaam belangrijke aminozuur. Beumer en Wepler achten deze theorie echter onhoudbaar, omdat de afbraak van methionine, een ander zwavelhoudend aminozuur, tot cystine geheel ongestoord kan verlopen, terwijl ook bij de „cystine diathese" geen volledige stoornis der cystineafbraak bestaat, zoodat deelen van het cystine nog kunnen worden verbruikt (Thannhauser, geciteerd naar Lignac 1937).

Het spreekt vanzelf, dat al deze hypotheses per slot van rekening slechts dienen om van de stoornis in de enchondrale ossificatie een plausibele verklaring te geven. Deze verbeening verloopt, zooals bekend is, in drie stadia: de epiphysaire kraakbeenwoeking, de opruiming van het verkalkt kraakbeen door indringende vaatjes en de osteoblastenwerking. De vroegtijdig beginnende stofwisselingsstoornis leidt tot een gebrekkige kraakbeenontwikkeling. De laatste twee stadia worden beïnvloed door de gestoorde mineraalstofwisseling. (Welz).

Vroeger dacht men meestal een sterke geestelijke ontwikkelingsstoornis te kunnen constateeren. De ervaring heeft echter Parsons (1911) en Miller (1913) gelijk gegeven, in zoo-

¹ Renaler Zwergwuchs. 1936. ² Lancet. 1936.

verre, dat de geestelijke ontwikkeling meer aan de gestalte beantwoordt dan aan den leeftijd. Het intellect is zelfs wel eens geheel normaal; de kinderen zijn soms „witzig” (W e l z). Nu en dan kan de geestelijke ontwikkeling der dwergen echter wèl gestoord zijn. Deze geestelijke stoornis bestaat veelal in een zekere psychische traagheid, die veelal samengaat met de vertraagde ontwikkeling van de secundaire sexueele kenmerken en dus tegen de puberteit tot uiting komt. Deze traagheid verwarre men niet met sterke slaperigheid en apathie, welke meer op rekening staan van de nieraandoening (H a m p e r l e n W a l l i s, 1933).

h. SKELETAFWIJKINGEN, DIE AAN RACHITIS DOEN DENKEN.

1. *Frequentie en optreden.*

Wij hebben reeds gewezen op de scheiding, die J a m m e t (1936) tusschen drie groepen van renalen dwerggroei heeft getrokken. Zij onderscheidde een vorm van renalen dwerggroei met „rachitis”, een zuiveren renalen dwerggroei en een vorm van renalen dwerggroei met infantilisme. Inderdaad zal men niet in alle gevallen van renalen dwerggroei afwijkingen vinden in het skeletstelsel (P a r s o n s¹ 1911). Zij kunnen echter in alle schakeeringen voorkomen, van de geringste veranderingen tot de sterkste en uitgebreidste misvormingen toe, zooals A s h c r o f t die beschreven heeft.

M i t c h e l l² verklaarde reeds, dat van 200 gevallen van tot insufficiëntie voerende nieraandoeningen op den kinderleeftijd ongeveer 40% tot beenziekten kunnen leiden (groeistoornis, rachitis). Het is evenwel mogelijk, dat in werkelijkheid toch meer skeletafwijkingen aanwezig waren dan waarvan in de oudere literatuur sprake was, omdat toen een volledig röntgenologisch en pathologisch-anatomisch onderzoek ten eenenmale ontbroken heeft. Ook bij gevallen in de nieuwere literatuur (1933-1935) werden wel eens röntgenologisch botafwijkingen (rachitis) gevonden terwijl klinisch daarvan niets of weinig gebleken was

¹ Brit. Med. Journ. 1911. L e r e b o u l l e t c.s.: La Presse Méd. 3 Sept. 1938. ² Amer. J. o. Dis. o. Childr. 1930.

(Ellis¹, 1935; Ellis en Evans², 1933). Dank zij het röntgenologisch onderzoek kan men soms meer uitgebreide aandoeningen ontdekken dan vermoed waren (Foubert³, 1927).

De statistiek van Hamperl en Wallis⁴ over renalen dwerggroei wees uit, dat onder 94 gevallen met of zonder rachitis slechts 25 zuivere dwerggroei-vormen werden aangetroffen. Aan den anderen kant heeft men er echter terecht op gewezen, dat bij dezen vorm van zoogenaamden zuiveren renalen dwerggroei vroeg of laat toch botveranderingen kunnen optreden. Shelling en Remsen⁵ maakten melding van een jongen die, hoewel hij altijd klein, maar goed geproportioneerd geweest was, op 14-jarigen leeftijd vrij plotseling aan zijn linker been werd aangetast. Apert, Bréhier en Ferroir⁶ (1934) zagen bij een kind pas op 14½-jarigen leeftijd de eerste teekenen van een skeletziekte; Barber eerst op 17-jarigen leeftijd, terwijl Langmead en Orr⁷ wisten te vertellen van een kind, dat op 14-jarigen leeftijd klinisch noch röntgenologisch eenige botafwijkingen toonde, doch waarbij zich niettemin op 19½-jarigen leeftijd een genu valgum is gaan ontwikkelen. Deze chronologische orde der feiten: éérs dwerggroei, dan pas rachitis, maar nooit omgekeerd, verder de omstandigheid, dat renale dwerggroei zonder rachitisachtige veranderingen beschreven wordt, maken in zekeren zin de opvatting waar, dat de renale dwerggroei zelf *niet* van rachitischen aard is.

De botveranderingen kondigen zich in den regel aan met heftige pijnen aan de betreffende extremiteiten, zoowel bij passieve als actieve bewegingen (György⁸, 1928), zoodat het loopen en staan zeer bemoeilijkt worden. Somwijlen zijn er klachten van den kant der gewrichten, die de onjuiste diagnose „rheuma” in den mond leggen (Faxen⁹, 1932). Over het algemeen trekken de botsymptomen later de aandacht dan de achterlijke groei of de polydipsie.

Het is waar, dat de eerste Engelsche waarnemingen, zooals die van Barber¹⁰ (1921), vooral spraken van een rachitis tarda, die tegen de puberteit pleegt op te treden, doch in wer-

¹ Proc. o. t. Roy. Soc. o. Med. 1935. ² Quart. J. o. Med. 1933. ³ Thèse Paris 1927. ⁴ Virchow's Archiv f. pathol. Anat. 1933. ⁵ Bull. Johns Hopkins Hosp. 1935. ⁶ Bull. Mém. Soc. Méd. d. Hôp. Paris 1934. ⁷ Arch. o. Dis. in Childh. 1933. ⁸ Jahrb. f. Kinderh. 1928. ⁹ Acta Paediatrica 1932. ¹⁰ Quart. J. o. Med. 1921.

kelijkheid schijnen er, volgens J a m m e t, twee perioden te bestaan van maximale frequentie dezer botafwijkingen, die geheel samenvallen met de normale groeiperioden van het kind, waarmee bedoeld worden: de eerste levensjaren en de tijd vóór de puberteit.

Daar de nier verondersteld wordt op ouderen datum ook meer aangedaan te zijn dan op jongeren leeftijd, zullen de beenaandoeningen in overeenstemming daarmee in het eerstgenoemde tijdsbestek vaker voorkomen. H a m p e r l e n W a l l i s zoeken de oorzaak van dit frequentieverschil in het volgende: nadat zij vastgesteld hebben, dat meestal éérst groeistoornissen voorkomen en pas later, om en bij de puberteit, de calcioprive processen onder het beeld van rachitis voor den dag komen, opperen zij het vermoeden, dat wellicht de vroeg optredende groeistoornis het ontstaan van rachitis tegengaat, omdat deze aan groeiend bot gebonden is.

P a t e r s o n¹ en E l l i s en E v a n s zagen de botafwijkingen heel jong optreden, namelijk bij een zuigeling van 9 maanden, P a t e r s o n² eveneens bij één van 10 maanden, P a r m e l e e³ (1934) bij een kind van 14 maanden, L i g h t w o o d⁴ en⁵ (1933) bij kinderen van 6 en 17 maanden⁵, H u n t bij één van 2 jaar. Andere kinderen, vroeg aangedaan, zijn die van P a t e r s o n op 2½-jarigen leeftijd, van G r e e n e op 3-jarigen leeftijd, tenslotte van S c h o e n t h a l en B u r p e e⁶ op 3½-jarigen leeftijd.

De tweede „periode van maximale frequentie” is de tijd vóór de puberteit, op 9-14-jarigen leeftijd (B a r b e r⁷, 1933). Daarna neemt de veelvuldigheid snel af om tenslotte geheel te ontbreken: namelijk daar, waar de beenderen hun definitieven vorm hebben aangenomen, bij den volwassen mensch (A p e r t⁸, 1928).

2. Aard van de beenaandoening.

De botveranderingen, zegt A p e r t⁸ (1928), zijn van tweeërlei aard: 1. stilstand in groei van het bot of tenminste een belangrijke vertraging van de epiphyse, tenslotte leidende tot een

¹ Brit. J. o. Childr. Dis. 1921. ² Proc. o. t. Roy. Soc. o. Med. 1919-20.

³ Amer. J. o. Dis. o. Childr. 1930. ⁴ Proc. o. t. Roy. Soc. o. Med. 1933.

⁵ idem 1931-32. ⁶ Amer. J. o. Dis. o. Childr. 1930. ⁷ Guy's Hosp. Rep. 1933. ⁸ La Presse Méd. 1928.

opvallende kleinheid van de gestalte: renale dwerggroei, een onderwerp, dat wij op de vorige bladzijden besproken hebben en waarop wij dus niet terug behoeven te komen. 2. „altérations morphologiques des epiphyses, élargissements et incurvations des extrémités osseuses, non pas identiques à celles du rachitisme, mais néanmoins assez semblables pour que l'on puisse adopter pour les désigner le nom de pseudo-rachitisme rénal.” Dergelijke bewoordingen geven heel goed de kern weer, waarom het vraagstuk draait: de vraag namelijk of deze botveranderingen van rachitischen aard zijn. *Barber*, die met nadruk wees op het karakteristieke type van de botafwijkingen, beschouwde ze als late rachitis, maar gaf geen verklaring voor dit optreden. *Apert* noemt ze pseudo-rachitis, omdat naast de belangrijke, op rachitis gelijkende afwijkingen aan de extremiteiten, de borstkas en de schedel maar heel weinig aangedaan zijn. Hij heeft bijvoorbeeld bij een kind van 4 jaar een goed gevormde borstkas zonder rozenkrans gevonden en een dito schedel, die geheel verbeend was. Aan den anderen kant heeft *Hunt* wel schedelafwijkingen aangetroffen, vooral in vroegtijdige gevallen, die sterk aan rachitis deden denken. Uitpuilende tubera frontalia en een open voorste fontanel persisteeren soms tot den leeftijd van 3-4 jaren. *Debré*¹ en *Marie* en *Jammet*² vonden echter nergens uitdrukkelijk melding gemaakt van een craniotabes.

Men wil de beenveranderingen niet voor gewone rachitis doen doorgaan, daar ook de gewone anti-rachitische therapeutica, zooals betere hygiëne, levertraan, ultra-violet licht, bestraald ergosterine etc. bij deze botveranderingen, met uitzondering van het geval van *György*, ten eenen male falen (*Greene*, *Parsons*³, *Hunt*), of zelfs den toestand verergeren, hetgeen röntgenologisch kon worden vastgesteld (*Karshner*⁴, 1927; *Cockayne*⁵).

Zooals wij later bij de therapie vermelden zullen, is van vele kanten twijfel gerezen omtrent de diagnose „renale rachitis” in het aangehaalde geval van *György* (1928). *Karelitz* en *Kolomozeff*⁶ (1932) en *Bader* (geciteerd door *Jammet*) zagen onder invloed van bestraald ergosterine een tijdelijke verbetering optreden hetgeen röntgenologisch en ook che-

¹ La presse Méd. 1937. ² Thèse Paris. 1936. ³ Arch. o. Dis. in Childh. 1927. ⁴ Amer. J. o. Roentgen. 1927. ⁵ Proc. Roy. Soc. o. Med. 1928, ⁶ Amer. J. o. Dis. o. Childr. 1932.

misch, daar de phosphataemie daalde en de calcaemie steeg, kon worden vastgesteld. D u k e n ¹ constateerde eveneens na behandeling met bestraald ergosterine, dat de botveranderingen verbeterden en het azotaemisch karakter zich ten goede keerde. Over het algemeen krijgt J a m m e t den indruk, dat er veel meer vóór dan tegen rachitis spreekt: geen enkel feit heeft bewezen, dat de toestand van de nieren door het vitamine D verergerd zou zijn. Tengevolge van het feit, dat deze renale rachitis ook bij voldoende toevoer van phosphor, calcium en vitamine D zich ontwikkelen kan, spreken enkele schrijvers van „endogene rachitis” (P a r s o n s (1927), T e a l l, S h i p l e y).

Vóór de gewone klassieke rachitis pleiten volgens H a m p e r l en W a l l i s de veranderingen, die men bij physisch onderzoek vindt aan de gezwollen polsen, de enkels, de chondrocostale verbindingen, de kromme lange beenderen en de borstkas, zooals in het geval van S h e l l i n g en R e m s e n en tevens soms het histologisch onderzoek (A p e r t), dat men aan de verschillende skeletdeelen verricht heeft en waarop wij straks terug zullen komen.

Ook in een ander opzicht toont de renale rachitis gelijke trekken met de echte rachitis: de phosphataemische curve van W a r k a n y toont bij beide aandoeningen geen of weinig verhooging van het bloedphosphorgehalte na toediening van $\frac{1}{2}$ Gram natriumbiphosphaat (Na_2HPO_4 12 ag) per Kg lichaamsgewicht. S c h o e n t h a l en B u r p e e ² (1930) concludeeren hieruit heel voorzichtig: „renal insufficiency seems to be combined with the same disturbance of phosphorus absorption as does rickets.”

De glycaemische- en adrenaline-reacties, die bij de echte rachitis op karakteristieke wijze veranderd zijn, wijzen bij de renale rachitis op een zeker parallelisme met de eerstgenoemde aandoening. De oorzaak zou liggen in de chronische acidosis, die bij beide ziekten geregeld wordt aangetroffen (L o e s c h k e ³ 1934).

Er zijn daarentegen ook genoeg punten, die niet wijzen op een D-avitaminose. Wij noemen: de hyperphosphataemie, terwijl bij echte rachitis hyphosphataemie pleegt op te treden; de hypocalcaemie, terwijl deze bij rachitis normaal of weinig verlaagd gevonden wordt. C h o w n en L e e ⁴ (1937) memoreeren ook

¹ Zts. f. Kinderh. 1928. ² Amer. J. o. Dis. o. Childr. 1930. ³ Jahrb. f. Kinderh. 1934. ⁴ Amer. J. o. Dis. o. Childr. 1937.

nog het normale gehalte aan vitamine D in het bloed. P a t e r s o n ¹ (1920) trok verder uit het ontbreken van verkrommingen aan de diaphyse de conclusie, dat hier geen sprake is van rachitis, maar schreef de oorzaak aan de voeding toe, zonder evenwel te vermelden, hoe hij zich dit voorstelde. Deze zienswijze wordt niet door P a r s o n s ² gedeeld (1927): het „wollige type” namelijk (zie op blz. 51 onder „röntgenbeeld der botafwijkingen”) toont herhaaldelijk bovengenoemde verkrommingen. Ook op grond van het histologisch onderzoek wordt door B r o c k m a n ³ en F a x e n ⁴ de diagnose rachitis ontkend.

Volgens W e l z toont het klinische beeld van de echte rachitis bij kinderen in het algemeen een uniform aspect, zoodat de zeer wisselvallige beelden bij de renale rachitis voor hem aanleiding zijn, deze voor niet identiek met rachitis te houden. De onderzoekingen van L a t h r o p ⁵, in navolging van K r a m e r en H o w l a n d, geven eveneens geen steun aan de diagnose „rachitis”.

In het algemeen moet men voorzichtig zijn, den naam rachitis voor deze gevallen te gebruiken. S h i p l e y, P a r k, M a c C o l l u m en S i m m o n d s ⁶ hebben op grond van dierproeven deze beenveranderingen geïdentificeerd met de door hen opgewekte zoogenaamde „calcium-arme rachitis” bij de rat, die in wezen verschilt van de zoogenaamde „phosphorarme rachitis” bij den mensch, maar bij rachitis tarda wel eens schijnt voor te komen (d e L a n g e ⁷).

Terwijl met het bovenstaande voornamelijk de skeletafwijkingen bedoeld werden, die bij het heel jonge kind optreden, zou volgens B a r b e r bij het oudere het beeld niet anders zijn dan van de zoogenaamde „rachitis tarda” of volgens H a m p e r l en W a l l i s, (zie F r o m m e ⁸) van de „rachitis inveterata”. Inderdaad zou men de beenafwijkingen niet moeten verwarren met sporen van vroeger werkelijk doorgemaakte echte rachitis in de eerste levensjaren (A p e r t). In verband met dit vooraf bestaan hebben van rachitis willen wij gaarne ook van d e r H o e v e n ⁹ aanhalen. Volgens haar opvatting wordt voor bepaalde gevallen de mogelijkheid opengesteld, dat het bestaan van

¹ Proc. Roy. Soc. o. Med. 1920. ² Arch. o. Dis. in Childhood. 1927.
³ Brit. J. o. Surg. 1926-27. ⁴ Acta Paediatr. 1932. ⁵ Arch. Int. Med. 1926. ⁶ Amer. J. o. Dis. o. Childr. 1922. ⁷ Ned. T. v. Gen. 1933.
⁸ Ergebn. d. Chir. u. Orthop. 1922. ⁹ Maands. v. Kindergen. 1933.

een gewone rachitis een voorwaarde beteekent voor het optreden van renale rachitis, in dien zin, dat de verschijnselen van gewone rachitis eenvoudig blijven bestaan en onder invloed van de nierafwijkingen en van de daarmee verband houdende veranderde stofwisseling toenemen, zooals bij den patiënt van Schoenthal en Burpee¹ (1930). Voor de juistheid van de diagnose „rachitis tarda” geldt overigens het bovengezegde over de „klassieke rachitis”. Merkwaardig is het groote percentage renale rachitis, dat Ashcroft bij 24 gevallen van rachitis tarda heeft kunnen vaststellen: namelijk 33%.

Volgens Hutinel³ (1922) lijken de botveranderingen evenveel op osteomalacie als op rachitis. Ook Davis-Colley sprak een halve eeuw geleden, in 1884, toen onze kennis omtrent de botafwijkingen nog in de kinderschoenen stond, bij het door hem beschreven geval, van osteomalacie. Denzelfden indruk deed evenwel tientallen jaren later Cameron⁴ (1918) op, die bij een 17-jarig meisje verschillende punten van overeenkomst met het geval van Davis-Colley kon vaststellen.

Voor het gemak zullen wij de bedoelde beenveranderingen in dit proefschrift met den naam rachitis blijven bestempelen.

3. *Zetel der afwijkingen.*

De knie is de meest voorkomende zetel van deze rachitis. De bekende „knock-knee”, herhaaldelijk door de oudere Engelsche schrijvers (Fletcher⁵, 1911; Miller⁶, 1911 en anderen) vermeld, is dan ook dikwijls de eerste duidelijke manifestatie van een aantasting van het skelet. Deze genu valgum komt dubbelzijdig voor, of er bestaat aan den eenen kant genu valgum en aan den anderen kant genu varum. De genu valgum bij den 12-jarigen patiënt van Roth⁷ had een dermate groote afmeting aangenomen, dat de afstand tusschen beide malleoli mediales tien inches (= 25 cM) bedroeg. Een genu varum werd gediagnostiseerd door Watson-Wemyss⁸ (1922), een genu recurvatum door Apert⁹ (1928).

In andere gevallen komen de botafwijkingen tot uiting als een

¹ Amer. J. o. Dis. o. Childr. 1930. ² J. o. Bone a. Joint Surg. 1926.
³ Arch. d. Méd. d. Enf. 1922. ⁴ Proc. Roy. Soc. Med. 1917-18. ⁵ idem 1910-11. ⁶ idem 1911. ⁷ idem 1922-23. ⁸ Edinburgh Med. J. 1922.
⁹ La Presse Méd. 1928.

epiphysiolyse van de onderste femur-epiphyse (A p e r t, 1928; B r o c k m a n, L a n g m e a d e n O r r) of van de distale tibia-epiphyse (B r o c k m a n). Zij kunnen het eenige symptoom van de skeletaandoening blijven. T e a l l (1927) ontkent echter, naar onze meening ten onrechte, het bestaan van deze epiphysiolyse. Volgens hem zou de verschuiving der botten niet in de epiphysairlijn, maar in de metaphyse plaatsvinden, als gevolg van de sterke osteoporose in laatstgenoemd botgedeelte: „collapse of the metaphysis”.

Ook aan den onderarm worden epiphysiolyses waargenomen en wel aan den radius door H a m p e r l e n W a l l i s en aan radius en ulna door B r o c k m a n. Een patiënt van P a t e r s o n, door A p e r t als een geval van epiphysiolyse beschouwd, bleek bij nader bestudeeren van de röntgenphoto deze afwijking niet te vertoonen. De epiphysairlijn was niet verschoven, maar wel bestond er in het distale gedeelte van de femur een supracondylaire knik: een „collapse of the metaphysis”, aldus T e a l l (1927).

De lange beenderen, met name van de onderste extremiteiten, kunnen verder naar voren en buiten verbogen worden (M i l l e r e n P a r s o n s, 1912; S w a r t, 1930), of krom getordeerd zijn, zoowel in het midden als aan de uiteinden bij de gewrichten (geval van S h e l l i n g e n R e m s e n). Het onderbeen kan in dergelijke gevallen ook een sabelvorm aannemen.

Enkele gevallen van epiphysiolyse van de femur-kop worden beschreven door B r a i l s f o r d¹, die deze aandoening op de röntgenphoto kon diagnostiseeren. Van belang voor de differentieele diagnose moge hier verwezen worden naar de coxa vara adolescentium van anderen oorsprong.

S w a r t² zag onregelmatige, op sneeuwballen gelijkende figuren op de dijbeen-koppen. Merkwaardige beelden gaf ook het röntgenonderzoek van den patiënt van M e i e r e n T h o e n e s³ te zien. Behalve een dubbelzijdige fractuur van den femurhals, werden op arthritis deformans gelijkende symptomen aan de gewrichtspannen aangetroffen, terwijl het skeletsysteem zelf den indruk maakte, in een vroeg stadium te zijn blijven stilstaan. In het derde geval van P a t e r s o n (1920) waren de patellae buitenwaarts geroteerd.

¹ Lancet 1933. ² The J. o. Bone a. Joint. Surg. 1930. ³ Zts. f. klin. Med. 1935.

De bovenste extremiteiten, niet onderhevig aan den invloed van het lichaamsgewicht, toonen minder verkrommingen. Soms ziet men een „main d'accoucheur”, zonder dat tetanie aanwezig is. (Paterson, 1920). van der Hoeven constateerde bij haar patiënt verkrommingen van diens humerus-diaphyse en van het onderste deel van den radius. Sneeuwbal-figuren, die Swart op de dijbeenkoppen vond, trof hij eveneens aan de beide humeri aan. Eigenaardig radiairwaarts geadduceerde handen werden signaleerd door Brockman.

De thorax kan lateraal afgeplat zijn (Shelling en Remsen), een rozenkrans dragen, een sulcus van Harrison (Paterson) of een „ceinture sous-mammaire”. In het geval van Sutherland (1912) waren de bovenste ribben gesubluxeerd ten opzichte van de kraakbeeneinden en achterwaarts verplaatst.

De wervelkolom toont of een kyphose (Apert en Baillet¹, Sendrail en Bézy²) en scoliose (Meier en Thoenes³), of een arcuaire kyphoscoliose (van der Hoeven), maar is ook dikwijls normaal (Paterson⁴). Merkwaardig waren de platte breede wervels, van elkaar door groote intervertebrale ruimten gescheiden, in het geval van Swart (1930), terwijl bovendien nog een bekken aangetroffen werd, dat in elkaar geknepen leek. Hij schreef deze afwijkingen aan mechanische invloeden toe.

De schedel wordt soms eveneens aangetast (Shelling en Remsen, Paterson⁴, Teall⁵, Swart). De schedelen gezichtsbeenderen lijken dan op de röntgenphoto als door motten te zijn aangevreten (Smyth en Goldman). In deze gevallen (Smyth en Goldman, Shelling en Remsen) speelde de gevonden hyperplasie van de bijschildklierjes waarschijnlijk ook nog een rol.

De patiënt van Heeres en Koster had een caput quadratum, die van van der Hoeven een grooten breeden schedel met uitpuilende ossa parietalia. Ellis beschreef een negenjarigen jongen met een „bossing of the skull”. De sella turcica toont op röntgenphoto's steeds een normaal beeld (de Lange, Apert en Baillet).

¹ Arch. d. Méd. d. Enf. 1932. ² idem 1933. ³ Zts. f. Klin. Med. 1935.

⁴ Proc. Roy. Soc. Med. 1920. ⁵ Proc. Roy. Soc. Med. 1927-28.

4. *Tanden.*

Na de ontdekking van de vergrooting der bijschildkliertjes door Langmead en Orr en anderen zou men zich feitelijk ook bezig moeten houden met het onderzoek der tanden. Op het eenmaal ontwikkeld gebit zou het ontkalkingsproces echter geen invloed uitoefenen, hoogstens zouden de verschillende tandelementen tengevolge van de resorptie der alveolen wat losser kunnen gaan staan en uitvallen. (Lièvre¹, 1932).

In de literatuur heeft men aan het histologisch onderzoek van het gebit weinig aandacht geschonken. Smyth en Goldman volstaan met te zeggen, dat de tanden normaal waren. Sutherland² (1912) daarentegen zag bij een zestien-jarig meisje tanden, die zoo zacht waren, dat zij wegkruimelden. Ook Swart (1930) maakte opmerksaam op de korte en smalle, ver van elkaar staande tandjes bij zijn achttienjarigen patiënt. De ontwikkeling van het tandstelsel is nu eens normaal (van der Hoeven), dan weer gestoord (Hamperl en Wallis³, Loeschke⁴).

Wat voor de parathyroidie geldt, is ook op de rachitis van toepassing. Rachitische gebitten kan men dan ook niet veel verwachten; slechts enkele schrijvers, zooals Heeres en Koster, gewagen van het bestaan hiervan. Tot een microscopisch onderzoek hebben zij echter niet kunnen overgaan.

5. *Verloop.*

De rachitis in de eerste levensjaren kan geheel verdwijnen of enkele sporen achterlaten (Apert⁵), maar ook opnieuw als rachitis tarda tegen het tiende jaar opvlammen. Zij zetelt dan in den regel in de ledematen, vooral in de beenen, nu en dan in de borstkas en bijna nooit in den schedel.

De botveranderingen, die zich kunnen beperken tot enkele lichaamsdeelen, zijn in staat binnen 6-12 maanden een gegeneraliseerden vorm aan te nemen, zooals dit voor de eerste kindjaren regel is.

¹ L'ostéose parathyroïdienne et les ostéopathies chroniques, Masson et Cie. 1932. ² Proc. Roy. Soc. Med. 1911-12. ³ Virchow's Archiv. f. pathol. Anat. 1933. ⁴ Jahrb. f. Kinderh. 1934. ⁵ La Presse Méd. 1928.

6. *Andere deelen van het bewegingsapparaat.*

Naast de botafwijkingen behoort hier genoemd te worden een bepaalde slapheid der ligamenten, die tot subluxaties aanleiding kan geven (Sendrail en Bézy¹). Verder wordt meermalen algemeene spierhypotonie (Smyth en Goldman², van der Hoeven³), of amyotrophie (Sendrail en Bézy¹) beschreven. György⁴ en Silberstern⁵ vermeldden het tegendeel van bovengenoemden toestand en wel een spasma van de adductoren der beide heupen. Voorts werd door György inactiviteitsatrophie tengevolge van gedwongen rust of gipsverband gesignaleerd. Ook Ogilvie⁶ vermeldde bewegingsbeperkingen in enkel, knie en heupgewrichten.

7. *Uiterlijk der botten.*

De beenderen kunnen zoo week worden, dat zij als het ware te modelleeren zijn. Tengevolge van deze consistentie komen spontane fracturen, die op elke plaats van de extremiteit kunnen optreden, maar bij voorkeur aan de uiteinden plaatsvinden, herhaaldelijk voor. Ellis en Evans⁷ deelden een geval van een kind mee, waarbij na een aanval van stuipen een fractuur van den dijbeenhals werd gediagnostiseerd. Paterson⁸ (1920) beschreef een dubbelzijdige fractuur van de dijbeenderen van denzelfden vorm en op symmetrische plaatsen. Doordat de botten zoo week zijn en de beensubstantie tevens zeer dun, herinnert het bezwijken van het bot meer aan een knikken van een papieren koker dan aan normaal breken (Paterson).

8. *Pathologisch-anatomische afwijkingen der beenderen.*

Parsons en Hunter⁹ hielden, zooals gezegd, de botafwijkingen voor identiek met rachitis. Sprekende over het atrophische en floriede type (zie blz. 51 „röntgenbeeld”), zegt Parsons, dat, ofschoon de metaphyse hierbij anders gebouwd is dan

¹ Arch. d. Méd. d. Enf. 1933. ² Amer. J. o. Dis. o. Childr. 1934, ³ Maands. v. Kindergen. 1935. ⁴ Jahrb. f. Kinderh. 1928. ⁵ Wien. Klin. Wochenschr. 1911. ⁶ Proc. o. t. Roy. Soc. o. Med. 1922-23. ⁷ Quarterl. J. o. Med. 1933. ⁸ Proc. o. t. Roy. Soc. o. Med. 1919-20, ⁹ Geciteerd door Langmead en Orr.

bij de gewone phosphorrachitis, bij het histologisch onderzoek niettemin de diagnose rachitis komt vast te staan. Bij het nagaan van de chondro-costale verbindingen en van de radius-epiphyses blijkt, dat de ossificatie-lijn breed en onregelmatig is, terwijl er zeer weinig verkalking gevonden wordt bij de matrix van het kraakbeen. De zuiltjes der kraakbeencellen zijn verwrongen en afgebroken door een onregelmatige massa vaathoudend weefsel. Veel fibreus weefsel wordt gezien tusschen de balkjes van osteoid-weefsel en van spongieus been, terwijl zich in dit laatste enkele losliggende kraakbeeneilandjes bevinden.

Wat het „wollige” type betreft, toonen het histologisch onderzoek en de röntgenphoto op duidelijke wijze de gelijkenis van dezen vorm met de lage calcium-rachitis van Shipley¹ c.s. De gevonden kraakbeeneilandjes midden in de metaphyses geven op de röntgenplaat het merkwaardige wollige aspect.

De beenbalkjes zijn dun en de grenzen van het osteoidweefsel, daarmee vergeleken, smal. Om de trabekels en de kraakbeeneilandjes bevindt zich los fibreus weefsel. Shipley ziet in deze botten een toestand, die schommelt tusschen genezen en weder instorten.

Wij memoreereden reeds, dat Brockman² een duidelijk verschil aangeeft tusschen echte rachitis en renale rachitis. Bij vergelijking van een rachitische tibia met een tibia bij renale rachitis stelt hij de volgende verschillen vast.

Renale rachitis.

1. Diaphyse is recht.
2. Epiphysiolyse in de richting van de spierwerking.
3. Bot is week en gemakkelijk te snijden.
4. Periost is niet verdikt.
5. Cortex is zeer dun.
6. Haemorrhagie tusschen epi- en diaphyse.
7. Epiphysairlijn is niet onregelmatig.

Echte rachitis.

1. Diaphyse is krom.
4. Periost is wel verdikt.
7. Epiphysairlijn is wel onregelmatig.

¹ Amer. J. o. Dis. o. Childr. 1922. ² Brit. J. o. Surg. 1926-27.

Renale rachitis.

8. Sterke verandering in vetmerg.
9. Weinig botvorming.
10. Actieve botresorptie door osteoclasten in de buurt van de groeischijf en ook bij de diaphyse onder het periost.
11. Vervanging van geresorbeerd bot door fibreus weefsel.
12. Verdikte arteriewanden in het merg, met degeneratie van de endotheelcellen.
13. Vermeerdering van het aantal capillairen in de buurt van de groeischijf, in vergelijking met het normale been en met rachitis.

Echte rachitis.

8. Merg is sterk vaathoudend; matige verandering in vetmerg.
11. Een zekere hoeveelheid fibreus weefsel tusschen de trabekels, maar niet zooveel als bij renale rachitis.

Het beeld van rib en schedeldak, door Hamperl en Wallis beschreven, lijkt volgens deze onderzoekers op den „Umbau” van het been bij *ostitis fibrosa resp. ostitis deformans* van Paget. Dit is inderdaad geen ongewoon verschijnsel. In zijn boek over skeletziekten zeg Snapper¹, dat *ostitis fibrosa* als symptoom, dat zich ontwikkelt na verkalking van het skelet, ook bij renale rachitis wordt waargenomen.

Ook Shelling en Remsen, die de ribben, den schedel, de wervels en het beenmerg aan een onderzoek onderworpen hebben, konden niet aan den indruk ontkomen, dat deze beenverandering veel overeenkomst toont met de *ostitis fibrosa*. Over de ribben bijvoorbeeld zeggen zij als volgt: overblijfselen van trabekels en daarnaast uitgebreide fibrosis met talrijke reuzencellen, bloedvaten, weinig verkalkte beenvelden zonder osteoidgrenzen

¹ Ziekten van het skelet. 1937.

en ook vele kleine cysten beheerschen het beeld. Betreffende den schedel laten zij zich op deze manier uit: er loopt geen scheidingslijn tusschen de tabula interna of externa en de trabeculae of diploë. Het merg is fibreus en bevat veel uitgezette bloedvaten. Er bevinden zich osteoclasten en multinucleaire cellen in het fibreuze weefsel. De wervelafwijkingen lijken op die van den schedel en zijn niet te onderscheiden van die der ostitis fibrosa of der beenziekte van *Recklinghausen*. Het beenmerg toont hyperplasie van de bloedvormende elementen en hier en daar ook fibreus weefsel. Terloops zij hier opgemerkt, dat wij de hier gebruikte terminologie over ostitis fibrosa, morbus *Paget* en ziekte van *Recklinghausen* geheel voor rekening van de bovengenoemde schrijvers laten. Immers, willen wij *Snapper* (1937) bijvallen, dan dient scherp onderscheid gemaakt te worden tusschen ostitis fibrosa als symptoom, waarbij sterke bindweefselwoekering in het beenmerg en waarbij kanalen van *Havers* voorkomen en de ziekte van *Recklinghausen*, waarbij deze ostitis fibrosa over het geheele skelet verspreid en als reactie op een kalkresorptie door osteoclastenwoekering ontstaan is. Dit is in tegenstelling met de ziekte van *Paget*, waarbij ook ostitis fibrosa optreedt, maar waarbij niet de beenresorptie, doch wel de beenvorming overweegt in den vorm van nieuwe aanmaak van beenbalkjes in de corticalis, welke toestand als „Umbau” bekend staat. Wij zouden niet volledig zijn, indien wij hier niet bij vermelden, dat in de gevallen van *Shelling* en *Remsen* en van *Langmead* en *Orr* de gevonden hyperplasie van de bijnierschilddrievormigjes vermoedelijk ook een rol van betekenis bij deze beenveranderingen heeft gespeeld. Volgens *Langmead* en *Orr* heeft het beeld veel weg van „a composite picture of osteitis fibrosa and true rickets”.

9. Röntgenbeeld der botafwijkingen.

Aan *Parsons*¹ (1927) danken wij de zoogenaamde drie types van renale rachitis, welke hij uit de röntgenphoto's kon onderscheiden, te weten:

1. Het atrophische type.
2. Het floriede type.
3. Het wollige-, gestippelde- of honinggraatttype.

¹ Arch. o. Dis. in Childhood. 1927.

Ad. 1. Hierbij lijkt het beeld op dat van een matige vorm van „coeliac disease” van *Gee-Herter-Heubner*. Het bot ziet er fragiel, atrophisch en osteoporotisch uit. De corticalis is dun en atrophisch. Bij de epiphysaireinden van de diaphyses ziet men 1 of 2 rechte lijnen met een „cancellous aspect”, welke parallel met de epiphysairlijnen lopen. Hoewel minder vaak dan bij de „coeliac disease”, bemerkt men nu en dan fracturen. Tenslotte zijn duidelijke rachitische kenteekenen bij de epiphysairlijn waar te nemen. Dit type komt het meest voor en lijkt volgens *Welz* op de zoogenaamde „hongerosteopathie” (zie ook *Fromme*¹, 1922).

Bij een meisje van 10 jaar werden eertijds door *György* (1928), behalve de verschijnselen van het eerste type van *Parsons*, eigenaardige beelden gezien aan bijna alle skeletdeelen, die veel geleken op streepvormige of „kleinfleckige” holten of ook op „door wormen in het hout gevreten gangen”. Deze heldere plekken lijken in geen enkel opzicht op het 3e type van *Parsons* en worden door *Looser*² en door *Strohmänn*³ tot de „hongerosteopathiën” gerekend. Op grond van microscopisch onderzoek meent men den oorsprong dezer vlekken te moeten zoeken in kleine infracties, die door callusvorming gevolgd worden. Deze figuren worden door *Looser* „Umbauzonen” genoemd.

Ad. 2. Dit type lijkt sprekend op de typische floriede rachitis. De diaphyse is iets fragieler dan die van een normaal kind van dezelfde ontwikkeling.

Ad. 3. Dit is volgens *Parsons*⁴ en *Teall*⁵ de meest kenmerkende vorm voor de renale rachitis. Het epiphysaire einde van de diaphyse is gezwollen en vormt zoo een breede metaphyse, die nu eens een honingraat gelijkt, dan weer een gestippelden vorm of een „wollig” uiterlijk heeft, zoodat het subperiostaal weggevreten bot als door motten schijnt te zijn aangetast („moth eaten”) en aan osteomyelitis of lues doet denken. Het „wollige” uiterlijk en de stippels hebben hun oorzaak in de onregelmatige verkalking en in de aanwezigheid van kraakbeeneilandjes diep in de metaphyse.

Dit „wollige of honingraatvormige” voorkomen schrijven

¹ *Ergebn. d. Chir. u. Orthop.* 1922. ² *Dts. Zts. f. Chir.* 1920. ³ *Fort-schr. a. d. Geb. d. Röntgenstr.* 1920-21. ⁴ *Arch. o. Dis. in Childhood.* 1927. ⁵ *Proc. Roy. Soc. Med.* 1927-28.

Langmead en Orr toe aan resorptie door osteoclasten, welke door een secundaire overmatige werking van de bijschildkliertjes is teweeggebracht. P a t e r s o n (1920) schreef de door hem waargenomen stippels toe aan callus, ontstaan bij de fractuur-genezing. De metaphyse strekt zich over een grooter gebied uit bij de gewone rachitis het geval is. Zij is tevens wat langer, terwijl, hetgeen volgens T e a l l van diagnostische waarde is, het bot daar subperiostaal lijkt te zijn aangevreten. De diaphyse is osteoporotisch, de cortex echter niet zoo dun als bij het atrophische type. Bij dit laatste krijgt men den indruk, alsof het bot nooit anders dan atrophisch geweest is; bij het „wollige” type daarentegen lijkt de osteoporose uit beenweefsel te zijn ontstaan, dat het normale nabij komt.

De beenderen van het schedeldak zijn soms sterk verdikt en toonen vele stippels, zooals het geval is bij de ziekte van P a g e t (T e a l l¹, S w a r t²). In dit opzicht roept het de herinnering wakker aan den patiënt van S h e l l i n g en R e m s e n. De röntgenphoto van het schedeldak, door L a n g m e a d en O r r post mortem genomen, liet eveneens merkwaardige grove stippels zien, benevens een aantal ronde heldere plekken, naast een verwaasd beeld van tabulae en diploë. Deze verschijningsvormen doen volgens bovengenoemde auteurs niet alleen denken aan ostitis fibrosa en aan „P a g e t ’ s d i s e a s e”, maar ook aan de botveranderingen, die door C a m p en O c h s n e r (1931) bij een patiënt met een parathyreoidtumor beschreven zijn. Wij moeten bij de beoordeeling van de gevallen van L a n g m e a d en O r r, S h e l l i n g en R e m s e n etc. steeds in aanmerking nemen, dat daarbij ook vergroote bijschildkliertjes werden aangetroffen.

De botveranderingen komen meestal asymmetrisch voor (T e a l l, L a n g m e a d en O r r en vele anderen). Radius en ulna bijvoorbeeld kunnen aan dezen kant meer veranderingen vertoonen dan aan gene zijde. Hier kan de metaphyse breder en gestippelder zijn, daar meer geërodeerd en minder verbreed.

Alle 3 vormen worden door P a r s o n s, op grond van de uitgebreide histologische onderzoeken van H a s w e l l - W i l s o n, als echte rachitis bestempeld. Ook T e a l l, die de beelden in groepen verdeelde — rachitische en „wollige” type — zoodanig, dat het atrophische en floriede type van P a r s o n s in één groep,

¹ Proc. Roy. Soc. Med. 1927-28. ² J. o. Bone a. Joint Surg. 1930.

de rachitische, worden ondergebracht, vatte deze op grond van het röntgenologisch onderzoek als rachitis op, maar beschouwt toch het „wollige” type als pathognomonisch.

Het honingraattypen van Parsons, door Apert ook wel „gepareld” genoemd, komt blijkbaar zelden voor en wordt ook om die reden niet als pathognomonisch beschouwd (Karshner¹, Fanconi² en anderen). Fromme (1922) bijvoorbeeld heeft dit beeld eveneens bij de gewone floriede rachitis tarda aangetroffen.

Veel meer dan de bovengenoemde treden beelden op, die op vele punten treffende gelijkenissen toonen met de gewone rachitis. Deze zijn volgens Jammet en volgens Debré³ c.s. (1937) de volgende:

1. Laat optreden van de verbeeningskernen (bijvoorbeeld van het os naviculare bij den patiënt van Hamperl en Wallis, Sendrail en Bézy⁴).
2. Onregelmatig verschijnen van de beenkernen (Sendrail en Bézy).
3. Onregelmatige vorm van deze beenkernen.
4. Verminderde intensiteit der botschaduw.
5. Belangrijke veranderingen op de grens van epi- en diaphyse.
6. Doorschijnende rand aan het uiteinde van de diaphyse.
7. Verbreding van het diaphysaire einde (Debré³ c.s. 1937).
8. Vervorming van de gewone horizontale grens tot een koepel, met een onderste concaviteit of tot een soort paddestoel, met onderste convexiteit. Apert wijst op het constant voorkomen van deze lijn. Op deze plaats worden dikwijls tandvormige onregelmatigheden gesignaleerd.
9. Het epiphysaire kraakbeen is verbreed.
10. Ter hoogte van de diaphyse zijn zônen van ontkalking met verkrommingen en misvormingen.
11. Brailsford⁵ noemt nog een op zich zelf staande verbreding van de metaphyse, die overigens van voorbijgaan aard is. Volgens Teall vormt dit beeld een pathognomonisch kenteeken voor renale rachitis.
12. Het oppervlakkig subperiostaal defect, dat wij bij de beschrijving van het „wollige type” van Parsons naar

¹ Amer. J. o. Roentgen. 1927. ² Dts. Med. Wochens. 1936. ³ La Presse Méd. 1937. ⁴ Arch. d. Méd. d. Enf. 1933. ⁵ Lancet 1933.

voren hebben gebracht, en als een „eaten away appearance” imponeert, en waarop vooral door T e a l l uit diagnostisch oogpunt den nadruk wordt gelegd, schijnt volgens V o g t ¹ (1933) echter ook te kunnen voorkomen bij gewone rachitis en is somwijlen te zien langs de randen van de diaphyse van jeugdige patiënten, lijdende aan hyperparathyreoidie.

Als tegenstelling willen wij B r o c k m a n ² citeeren. Uit de röntgenbeelden van een renale rachitis kon hij 7 verschilpunten opstellen.

1. De veranderingen betreffen hoofdzakelijk het bot in de buurt van de groeischijf.
2. De epiphyse zelf is vergeleken met de normale niet belangrijk veranderd.
3. De diaphyse is iets verbreed, maar niet in die mate zooals bij rachitis het geval is.
4. De diaphyse in aansluiting aan de groeischijf heeft niet denzelfden komvorm aangenomen als die bij rachitis, maar daarvoor in de plaats valt een onregelmatige botformatie op.
5. Er bestaat een sterke graad van verbreeding van het niet verkalkte gebied tusschen de epi- en diaphyse.
6. Er is verder geen duidelijke osteoporose.
7. De diaphyses der lange pijpbeenderen zijn niet op dezelfde manier aangedaan als bij rachitis. Er valt bij dit laatste een versterkte kromming waar te nemen, terwijl nieuw gevormd periostaal been als versterking dienst gaat doen.

Zonder in alle punten met B r o c k m a n mee te gaan, komen L a n g m e a d en O r r, na vergelijking van hun patiënt met een geval van echte rachitis van denzelfden leeftijd (17 jaar), tot de slotsom, dat bepaalde trekken toch beide ziektebeelden van elkander scheiden. Bij de avitaminotische rachitis zijn volgens hen kenmerkend: de scherpe periostlijn, de veel bredere epiphysairlijn, het te groote uiteinde der diaphyse ten opzichte van dat der epiphyse etc. Ook S w a r t (1930) kon uit zijn photo's niet de diagnose rachitis stellen.

10. *Pathogenese.*

Afgezien van het feit, dat de meeste auteurs in de zieke nieren

¹ Amer. J. o. Roentgen. 1933. ² Brit. J. o. Surg. 1926-27.

de oorzaak der botafwijkingen zoeken, is nog geenszins de vraag beantwoord, op welke manier dit dan wel geschiedt? Ofschoon volgens Lathrop¹ (1926) de röntgenphoto van de polsen meer aan vertraagde verbeening doet denken dan aan rachitis, levert het microscopisch onderzoek toch talrijke punten van overeenkomst met rachitis op, zoodat voor hem de vraag gewettigd schijnt, of andere symptomen nog meer in deze richting zouden kunnen wijzen. Te dien einde heeft hij herhaalde malen binnen een maand het calcium- en phosphorgehalte van het bloed van zijn patiënt onderzocht. Vóór hem, in 1922, hebben twee onderzoekers, Kramer en Howland², gevonden, dat het product van het calcium en phosphor in het bloed een verschillende beteekenis kan hebben. Is dit onder de 30 gelegen, dan is rachitis zeker aanwezig. Wordt echter een getal boven de 40 gevonden, dan mag een actieve rachitis worden uitgesloten. Het getal, dat tusschen 30 en 40 ligt, wijst in zekeren zin op de aanwezigheid van een verkalkingszône. Lathrop nu vond bij zijn patiënt de waarden 42, 43 en 54, zoodat hij met een gerust hart kon concludeeren, dat hier geen rachitis in het spel was. Het lage calcium-gehalte in het bloed, dat volgens Lathrop door den buitengewoon langen duur van de ernstige nierinsufficiëntie in het leven geroepen wordt, kan zoo mogelijk voor de verklaring dienen, waarom de afzetting van calcium in de botten gefaald heeft, zoodat een toestand geschapen wordt van verweeking der lange beenderen en van andere abnormaliteiten van den beengroei.

In het eindstadium van de nierinsufficiëntie vindt men een vermeerdering van het phosphorgehalte van het bloed (Marriont en Howland³), welke vergezeld gaat van een daling van het calciumgehalte. Door velen, onder anderen De Wesselow⁴, kon dit alles bevestigd worden (1923). Deze phosphaatretentie nu zou de oorzaak zijn van de acidose (Marriont en Howland). Bij rachitis in de eerste kinderjaren wordt deze toestand constant aangetroffen. Blum, Delaville en Caulaert⁵ (1925) aarzelen niet de ontkalking hieraan toe te schrijven. Ook bij kinderen, lijdende aan een chronischen nephritis, vindt men veelal acidose.

Men stelt zich nu de rol van deze acidose als volgt voor: de

¹ Arch. o. Int. Med. 1926. ² Proc. Amer. Ped. Soc. 1922. ³ Arch. Int. Med. 1916. ⁴ Quart. J. o. Med. 1923. ⁵ La Presse Méd. 1925.

normale verbeening wordt beschouwd als een impregnatie van het osteoïde weefsel door calciumcarbonaat en tricalciumphosphaat, hetwelk alleen mogelijk is als er mineralen in het bloed aanwezig zijn en als de omstandigheden daarvoor gunstig zijn, dat wil zeggen als het „zuur-base evenwicht” een overwegend basisch karakter gaat aannemen (Blum, Delaville en Caulaert, Samuel en Kugelmass¹, 1930). Dit evenwicht is ook noodzakelijk voor de integriteit van de botten en kan door de acidose verstoord worden (Sendraïl en Bézy). Een ander gevolg van deze acidose is, dat uit de labiele organische phosphorverbindingen in de weefsels, gemakkelijker dan onder normale omstandigheden, anorganische phosphor vrijgemaakt wordt (van der Hoeven). Deze, door de nieren tegengehouden phosphaten, nemen nu een anderen weg en verlaten het lichaam per vias intestinales. Zij vormen in den darm met de calciumzouten onoplosbare verbindingen van tricalciumphosphaat. Dit proces veroorzaakt dan een daling van de hoeveelheid calcium, dat uit de groote voorraden in het skelet moet worden aangevuld. De beenderen worden aldus gemobiliseerd, wat een calciumverarming van het organisme en tevens botveranderingen met zich mee brengt (Mitchell², 1930). Tegen deze aantrekkelijke theorie, die door de meesten (Loeschke onder anderen) gesteund wordt, brengen Sendraïl en Bézy evenwel enkele bezwaren naar voren. Ook normaliter kan de mensch, indien hij vegetariër is, groote hoeveelheden phosphor met zijn ontlasting uitscheiden, zonder dat eenigermate een stoornis in het calcium-evenwicht, noch minder skeletafwijkingen, te voorschijn zullen treden. Volgens hen behoeven de overtollige phosphaten niet uit den darm te worden verwijderd, daar zij, nu de nieren niet meer in staat zijn ammoniak te vormen, gebruikt worden om de zuren, die bij dezen toestand in overmaat aanwezig zijn, te neutraliseeren.

Onopgelost blijft tenslotte nog het vraagstuk, waarom de acidose bij de echte rachitis een hypophosphataemie te voorschijn roept, terwijl bij de acidose van den renalen dwerggroei als regel een verhoogd phosphorgehalte in het bloed wordt aangetroffen (Blum, Delaville en Caulaert³, 1925). Nog een ander bezwaar wordt opgeworpen. De hyperphosphataemie en de hypocalcaemie komen niet alleen inconstant voor in gevallen van

¹ Amer. J. o. Dis. o. Children. 1930. ² idem. ³ La Presse Méd. 1925.

renale rachitis (Debré c.s. 1937), maar zelfs het omgekeerde doet zich voor. De renale dwerggroei van Ellis en Evans met een verhoogd phosphor- en verlaagd calciumgehalte in het bloed ging niet met rachitis gepaard.

Zonder verdere omschrijving gewaagt Paterson¹ (1922) van een gemeenschappelijk agens, dat niet alleen voor de nierfibrose, maar ook voor de botveranderingen verantwoordelijk is en verklaren moet, waarom nu eens wel, dan weer geen skeletafwijkingen naast een schrompelnier gevonden worden.

In tegenstelling met de gangbare meening beschouwen Price en Davie² (1937) het syndroom als twee, verschillende aandoeningen in het late stadium. In de skeletafwijkingen zien zij dan „the effect of hyperparathyroidism on the sensitive growing metaphysis, as the immediate result of parathyroid overactivity.”

i. HYPERPARATHYREOIDIE.

Reeds sinds 1905 is het bekend, dat chronische nephritis vergezeld kan gaan van een vergrooting van de bijschildkliertjes. In dat jaar ontdekte McCallum³ bij een jongen man, die aan uraemie tengevolge van bovenstaande nieraandoening stierf, een vergrooting van de glandulae parathyreoideae („adenomatous new growth”). Van botafwijkingen wordt daarbij geen melding gemaakt. Deze waarneming werd later van verschillende kanten bevestigd, onder anderen door Bergstrand⁴ (1931).

Behalve op deze chronische nephritis, is het voor ons van belang ook nog te wijzen op een andere aandoening die meer dan eens vergezeld van hyperplasie van de glandulae parathyreoideae aangetroffen wordt. Wij bedoelen de rachitis. Pappenheimer en Minor⁵ (1921) zagen bij een geval van rachitis bij een kind een echte hypertrophie (geen hyperplasie van de individuele cellen), terwijl Linder en Vadas⁶ (1931) ditzelfde aantreffen bij een geval van rachitis tarda.

Ook bij de experimenteele rachitis heeft men hypertrophie van de bijschildkliertjes waargenomen. Geeft men aan een normaal konijn, dat een intramusculaire injectie van „rachitisch” bloed ontvangen heeft, calcium per os, dan ziet men een abnormale

¹ Lancet 1922. ² Brit. Journ. o. Surg. 1937. Refer. in Surgery, etc. 1937. ³ Bull. Johns Hopkins 1905. ⁴ Acta Med. Scand. 1931. ⁵ J. Med. Res. 1920-21. ⁶ Lancet 1931.

stijging van het calcium in het serum. Deze eigenschap van het „rachitisch” bloed is in zijn uitwerking identiek met parathyreoid-extract. Deze proeven van Hamilton en Schwartz¹ (1933) geven volgens hen steun aan de opvatting, dat bij rachitis secundair een verhoogde werking van de bijschildkliertjes tot stand kan komen. Het mag hier als bekend verondersteld worden, dat de beenziekte van Recklinghausen niet alleen met een nieraandoening gepaard kan gaan, maar dat ook de vergroo-ting der glandulae parathyreoideae bij dit ziektebeeld als een constant symptoom wordt aangenomen. Toen nu Langmead en Orr² in 1933 bij een geval van renale rachitis vergroote glandulae parathyreoideae vonden, een ontdekking die spoedig daarna door Vogt³, Smyth en Goldman, Shelling en Remsen en Kluge herhaald werd, moest men met de bekende gegevens trachten, aan de vergroo-ting dezer orgaantjes een aannemelijke verklaring te geven. Niet alleen de aanwezigheid van ostitis fibrosa en van veelvuldige osteoclasten maar ook de gestoorde kalkstofwisseling vragen nadere uitleg.

Nemen wij als eerste component in het syndroom van den renalen dwerggroei, de ontkalking van het skelet.

Het is bekend, dat hyperparathyreoidie op de nier een be-paalden invloed uitoefent die zich uit in een verlaagden drempel voor de afscheiding van phosphor. Ook is men over het alge-meen van opvatting, dat bij de renale rachitis een phosphor-retentie en verhoogd phosphorgehalte in het bloed voorkomen. De hypothese zou dan zijn dat deze phosphorretentie meer werk vraagt van de glandulae parathyreoideae om de mineralen i.c. de phosphorstofwisseling in evenwicht te houden (zie Smyth en Goldman). Het gevolg is: een secundaire hyperplasie van de glandulae parathyreoideae, welke door velen mogelijk geacht wordt (Erdheim, Klemperer etc.⁴). Magnus en Scott⁵ (1936) stippen even, zonder er dieper op in te gaan, de mogelijkheid aan, dat niet de hyperphosphataemie maar de hypocalcaemie de bijschildkliertjes tot hyperfunctie aanzet. Daar een secundaire hyperparathyreoidie door velen mogelijk geacht wordt, rijst de vraag, of misschien niet in vele, zoo niet in alle gevallen van renale rachitis een primaire hypertrophie der glan-

¹ Amer. J. o. Dis. o. Childr. 1933. ² Arch. o. Dis. i. Childhood. 1933.

³ Amer. J. o. Roentgen. 1933. ⁴ gecit. door Snapper: Ziekte van het skelet. 1937. ⁵ The Journ. o. Pathol. a. Bacteriol. 1936.

dulae parathyreoideae in het spel kan zijn. Het lage calcium- en hooge phosphorgehalte in het bloed, in tegenstelling met de hypercalcaemie en hypophosphataemie bij de gewone primaire hyperparathyreoidie, zouden geen bezwaar vormen, daar waarschijnlijk de aanwezigheid van een beschadigde nier dergelijke condities kan wijzigen (Albright, Baird, Cope en Bloomberg¹, 1934). Ook zouden enkele klinische symptomen die suggestie kunnen wekken, zooals bij voorbeeld de volgende: het optreden van de skeletafwijkingen vóór de niersymptomen; de röntgenbeelden van het skelet, welke aan rachitis doen denken; de pathologische beenveranderingen; het voorkomen van niersteen en het refractair zijn voor vitamine D. (Albright, Baird, Cope en Bloomberg). Dat echter bepaalde gevallen van renale rachitis aan een primaire nieraandoening hun ontstaan kunnen te wijten hebben, moet volgens bovengenoemde onderzoekers als juist erkend worden. Zij hebben hier onder andere het oog op de congenitale cysten, welke door velen echter niet als congenitaal beschouwd worden. In dit opzicht staat hun redeneering naar onze meening op wankelende basis. Deze secundaire hyperplasie heeft echter behalve zijn compensatoire functie nog een andere uitwerking. De resorptie van been zal er door bevorderd worden, en zal, naast de vermeerderde excretie van calciumzouten uit de darm en naast de acidose als derde oorzaak meespelen aan de ontkalking der botten. De oorzaak van de botresorptie zien Langmead en Orr in de vermeerderde werking van de talrijke osteoclasten, welke op haar beurt door de secundaire parathyreoidhyperplasie wordt aangezet.

Waarom een dergelijke kliervergroting slechts sporadisch aangetroffen wordt, hangt volgens Shelling en Remsen van verschillende factoren af: het klinisch verloop is dikwijls wisselend; de graad en de duur van de phosphorretentie en de eigenschap van het calcium in het dieet om deze retentie te corrigeren zullen er wel een bepaalde rol bij spelen. Is men er in het algemeen over eens, dat de skeletveranderingen het resultaat zijn van de gestoorde stofwisseling als gevolg van de nieraandoening, Price en Davie (1937) nemen een andere mogelijkheid aan, in zoverre, dat de botveranderingen evengoed be-

¹ Amer. J. o. t. Med. Sci. 1934.

schouwd zouden kunnen worden als de *onmiddellijke* uitwerking van hyperparathyreoidie, en zelfs op rachitis kunnen gelijken, zooals dat bij den 15-jarigen patiënt van V o g t het geval was. C h o w n en L e e¹ (1937) vermoeden, dat enkele gevallen van parathyreoidvergrooting hun oorzaak vinden in een primaire beschadiging van de hypophyse.

Hoe we ons ten slotte het verband moeten voorstellen tusschen de bijschildkliertjes en den dwerggroei, blijft nog een open vraag. We volstaan met te wijzen op de proeven bij axolotls van T h o m p s o n, die aanneemt, dat er in de glandulae parathyreoideae van zoogdieren een hypothetische anti-groei stof voorkomt (T h o m p s o n en H u x l e y², 1934).

j. VERKALKINGEN.

C a p o n³ (1933) zag bij röntgenologisch onderzoek kalkafzettingen in calices, pyela en ureteren. De meest uitgebreide kalkdepôts namen S m y t h en G o l d m a n⁴ waar; deze afzettingen van calciumphosphaat imponeerden als tumoren van een geelachtige, op boter gelijkende consistentie in de omgeving van het acromion, van de sternoclaviculairegewrichten, van de wervelkolom, en van de gewrichten in de handen. Deze substantie bevond zich ook in het parenchym van bepaalde organen, zooals nieren, hart, longen en maag, terwijl welhaast alle groote vaten, zooals de aorta, de arteriae iliacae en de vertakkingen in de verschillende organen — hart, longen, nieren, blaas, pancreas, maag en milt — alle kalkhoudend zijn. In het door S h e l l i n g en R e m s e n⁵ beschreven geval zijn de verkalkingen veel minder uitgebreid en beperken zich in hoofdzaak tot middelgroote en kleine arteriën. K a r e l i t z en K o l o m o y z e f f⁶ stelden röntgenologisch kalkafzettingen vast in de vaten en in de buikholte. L i g h t w o o d⁷ vond, behalve overal verspreide kalkvlekken in de weeke deelen, hoofdzakelijk drie groote groepen van afwijkingen: ten eerste, endarteriitis obliterans van de middelgroote en kleine arteriën; ten tweede, kalkafzettingen in die genoemde vaten en in het nierweefsel (glomeruli, tubuli); ten

¹ Amer. J. o. Dis. o. Childr. 1937. ² The J. o. Exper. Biol. 1934.

³ Proc. Roy. Soc. o. Med. 1933. ⁴ Amer. J. o. Dis. o. Childr. 1934.

⁵ Bull. Johns Hopkins Hosp. 1935. ⁶ Amer. J. o. Dis. o. Childr. 1932.

⁷ Arch. o. Dis. in Childh. 1932.

derde, osteosclerose van de lange pijpbeenderen naast latente rachitis, terwijl de schedelbeenderen niet alleen verdikt, maar eveneens osteosclerotisch zijn. Over de oorzaak van deze zogenaaamde „metastatische verkalking” zijn in de literatuur verschillende meeningen verkondigd.

1. Volgens sommigen zouden de glandulae parathyreoideae er niet onschuldig aan zijn. Bekend zijn de proefnemingen met inspuitingen van parathormon, welke calcinosis opwekken. Mandl en Uebelhör¹ (1933) konden drie maal bij mannelijke caviae door injecties van parathormon pyelumsteen en kalkcylinders in de tubuli doen ontstaan. Van belang is hier de aandacht te vestigen op het feit dat Shelling en Remsen bij hun patiënt een verhoogd gehalte aan parathyreoidhormoon hebben aangetoond.
2. Overmatige toediening van vitamine D kan, vooral bij een geschikt dieet met een hoog calciumgehalte (Barr²), of met weinig calcium maar met veel phosphor (Shelling), metastatische verkalkingen geven. Karelitz en Kolomozyeff³ hebben hieraan in hun geval de verkalkingen toegeschreven.
3. De alcaliciteit van het weefsel zou een geschikt medium vormen voor calciumafzetting. Het feit bijvoorbeeld, dat bepaalde organen, zooals maag, nieren en longen, welke zure stoffen uit- of afscheiden, er voor gepreädisponeerd zijn, leidt volgens Askanazy⁴ (1901) tot deze veronderstelling. Deze theorie wordt verder gesteund door dieetproeven op dieren, die, behalve een hoog calcium dieet, afwisselend zuren en alcaliën bij hun eten krijgen. (Rabl⁵, 1923). Een zelfde meening zijn Hamilton en Schwartz⁵ (1933) toegedaan. Als zij namelijk na het rachitogene dieet de dieren natriumtartraat toedienden, werd rachitis voorkomen. Met deze methode brengen zij naar hun meening een „intestinale aciditeit” teweeg, terwijl de weefselvuchten „alcalisch” worden: een toestand, welke voor verkalkingen bevorderlijk zou zijn.
4. Het is bekend, dat ondervoeding vaak in de anamnese van den renalen dwerggroei vermeld wordt. Experimenteel heeft

¹ Zentr. Bl. f. Chir. 1933. ² Physiol. Rev. 1932. ³ Amer. J. o. Dis. o. Childr. 1932. ⁴ Gecit. door Magnus en Scott 1936. ⁵ Amer. J. o. Dis. o. Childr. 1933.

deze verminderde calorieopname bij ratten geleid tot het ontstaan van blaasstenen (Perlmann en Weber¹) en verkalkingen van aorta, hart en nieren (Hummel en Barnes²).

k. NIERSYMPTOMEN.

1. *Klinische verschijnselen.*

In het beginstadium hebben wij reeds met enkele manifestaties van de zieke nier kennis gemaakt. Wij zullen deze hier niet herhalen, doch slechts naar de desbetreffende bladzijden verwijzen (blz. 29 en volgende).

De patiënten met renalen dwerggroei vallen op door een eigenaardige huidskleur, die nu eens als geel (van der Hoeven³, Miller en Parsons⁴), dan weer als grauw (Barber) of zelfs als citroengeel (Smyth en Goldman) wordt gekenschetst. De gele kleur wordt meestal als een uraemisch symptoom opgevat (van der Hoeven) en kan ook zetelen in het weeke verhemelte (Loeschke). Soms ziet men wel eens bruine pigmentaties, meestal op onbedekte lichaamsdeelen (György), maar ook wel op bedekte: in oksels en liezen (Platt en Owen⁵).

In verband met deze pigmentaties wordt door sommigen aan een bijnieraandoening gedacht. Het ontbreken van verdere symptomen, welke hierop zouden kunnen wijzen en de afwezigheid van veranderingen in de bijniereen geven echter geen steun aan deze opvatting.

De bruingele kleur wordt door Lightwood⁶ voor den renalen dwerggroei „tamelijk” karakteristiek genoemd (1933). De patiënten zijn meestal anaemisch. Deze anaemie uit zich niet alleen als bleekheid van de huid maar is ook aan de slijmvliezen te herkennen. De haren worden meestal als droog, borstelig beschreven. In het geval van Smyth en Goldman vertoonden de nagels groeven. Verder is de huid droog, ruw, verwelkt, gerimpeld (Apert en anderen), niet meer elastisch.

Over dysurie wordt niet geklaagd (Ellis). Naast den sterken

¹ Münch. Med. Ws. 1930. ² Amer. J. o. Pathol. 1938. ³ Maands. v. Kindergen. 1935. ⁴ Brit. J. o. Childr. Dis. 1912. ⁵ Lancet 1934. ⁶ Proc. Roy. Soc. Med. 1933.

graad van polyurie die zich uiten kan in enuresis nocturna et diurna, moet de polydipsie genoemd worden, een symptoom, dat zooals wij reeds eerder schreven, herhaaldelijk in het beginstadium van de ziekte wordt aangetroffen. De groteske vormen waarin de onleschbare dorst kan optreden, bij voorbeeld door het opdrinken van badwater en eigen urine, zijn den verschillende klinici heel gauw opgevallen. Enorm groote hoeveelheden water kunnen de kinderen drinken; nu eens worden deze geschat op 2 liter (Hunt: jongen van 6 jaar), dan weer op $3\frac{1}{2}$ liter per 24 uur (Debré c.s. 1937, Cockayne¹: kind van 2 jaar en 5 maanden) of zelfs 5 à 6 liter per 24 uur, zooals Capon² bij een meisje van 7 jaar kon vaststellen.

's Nachts hebben zij er eveneens behoefte aan hun dorst te lesschen; het is daarom volgens György raadzaam een karaf water in hun nabijheid te zetten. De patiënten klagen voorts over moeheid, matheid en slapte. Dagelijks terugkeerende bloedingen uit neus en mond worden ook meermalen vermeld. Haemorrhagiën in andere lichaamsdeelen, zooals in de darmen en de huid etc. komen minder vaak voor. Lichte hoofdpijnen en slaperigheid kunnen zelfs de eerste periode van de ziekte inluiden (Lathrop³) ofschoon zij anders, vergezeld van braken en oogsymptomen, op een dreigende uraemie wijzen.

Het digestief syndroom, dat volgens Snapper⁴ bij hyperparathyreoïdie kan voorkomen wordt hier eveneens herhaaldelijk gezien (De Wesselow⁵); anorexie, braken en obstipatie zijn daarbij de symptomen. Sutherland⁶ heeft nog eens met nadruk op de mogelijkheid van een zoo hardnekkige obstipatie gewezen, dat de buik door faecesophooping wel tweemaal den normalen omvang kan krijgen. Het braken, dat bij aanvallen kan optreden, doet, als het begeleid wordt door hoofdpijn, aan migraine denken. Diarrhoe wordt minder vaak gezien (Fletcher⁷, 1920).

Oedeem, hetzij als oorzaak van de nierafwijkingen, hetzij als gevolg van de veranderingen in het circulatie-apparaat, wordt zelden waargenomen. Een patiënt van Hamperlen Wallis had bijvoorbeeld wat oedeem aan de onderbenen. Een enkele

¹ Proc. Roy. Soc. Med. 1928. ² idem 1933. ³ Arch. o. Int. Med. 1926. ⁴ Ziekten van het skelet. 1937. ⁵ Quart. J. o. Med. 1923. ⁶ Proc. Roy. Soc. Med. 1911-12. ⁷ Proc. Roy. Soc. Med. 1920.

maal wordt algemeene anasarca geconstateerd. Zeldzaam is ook oedeem van het gezicht alleen (Ellis, 1935).

Buikpijnen, waarover nu en dan geklaagd wordt (van der Hoeven), moeten, behalve uit het digestief syndroom, verklaard worden als direct gevolg van het uropoëtisch systeem, zooals in het geval van Ellis¹ (1935) met steenen in het nierparenchym of in het geval van Loeschke met verwijde urinewegen.

Bij ernstiger graden van nierinsufficiëntie treedt een onweersaanbare somnolentie op: het kind valt bijvoorbeeld onder het eten gestadig in slaap, met spiertrekkingen of met epileptiforme krampen (Meier en Thoenes, 1935) of hoogst zelden met echte convulsies. Zooals wij reeds vermeld hebben, is de stille uraemie de meest voorkomende vorm van deze ernstige nieraandoening kort voor den dood.

Als begeleidend symptoom van pyelitis of cystitis met pyurie, welke somwijlen jaren lang persisteeren kunnen, wordt wel eens koorts vastgesteld. Deze pyelitis heeft bij den patiënt van Elliott² 18 jaar bestaan, bij die van Capon³ 6 jaar.

Op de afwezigheid van cardiovasculaire stoornissen (hypertensie, harthypertrophie en verdikte arteriën) heeft reeds Barber gewezen. Inderdaad is het opvallend, hoe weinig het bloedvaatstelsel bij deze chronische nephritis, in tegenstelling met die bij volwassenen, is aangedaan. Hypertensie wordt daarom, door de afwezigheid van vaatafwijkingen, slechts zelden gezien, en dan nog alleen in het eindstadium (Lathrop). De chronische nephritis die te zamen met dilatatie van de urinewegen aange troffen wordt, is gekarakteriseerd door het gemis aan hypertensie, zelfs indien harthypertrophie aanwezig blijkt te zijn (Ellis en Evans). De 11-jarige patiënt van Hamperl en Wallis had auscultatorisch een systolischen druk van 170 en een diastolischen van 90. Bij dien van Evans⁴ (1922) was de druk nog hooger: bij dezen jongen van 14 jaar werd een bloeddruk waargenomen van 260-200 mm kwik. Matige hypertensie schijnt echter toch vaker voor te komen, indien men onder normale tensie op den leeftijd onder de 10 jaar een druk van niet hooger dan

¹ Lancet 1935. ² J. o. t. Amer. Med. Ass. 1933. ³ Proc. Roy. Soc. Med. 1933. ⁴ Quart. J. o. Med. 1922.

95 tot 100 mm kwik wil verstaan (Judson en Nicholson). De pols is meestal regelmatig, aequaal en toont geen sterk verhoogde frequentie. De hartgrenzen wijzen vaak, tengevolge van de linker harthypertrophie, een verschuiving naar links aan. De harttonen blijven zuiver, behoudens enkele uitzonderingen: zoo bestond bij voorbeeld een systolische „souffle” aan de mitralis bij den patiënt van Smyth en Goldman. Een duidelijk bruit de galop signaleerden Jacob en Durand¹. Bij de Lange's patiëntje was de tweede pulmonaaltoon luider dan de tweede aortatoon. De a. radialis en brachialis zijn door Sutherland bij een meisje van 16 jaar verdikt gevonden (1912).

Oogsymptomen worden door de verschillende auteurs zelden waargenomen, zelfs niet bij een verhoogd stikstofgehalte van het bloed. Het is meestal een verminderde gezichtsscherpte, waarover enkele patiënten klagen. Retinitis albuminurica behoort tot de zeldzaamheden (Evans²) en volgens Hamperl en Wallis komt dit alleen voor, als tevens hypertensie aanwezig is. Een typische retinitis albuminurica, welke bij verergering in een neuro-retinitis van beide oogen overging, werd vermeld door Watson-Wemyss³ (1922). Enkele malen werd gesproken van papiloedem (Evans², 1922). Bewegingsverlamming naar links zagen Apert en Baillet (1932) bij een jongen, bij wien eerst een hypophysaire aandoening gediagnostiseerd was. Andere oogafwijkingen zijn beschreven door Silberstern (n. opticus-atrophie) en Feiling en Holyoak⁴ (links een atrophie van den nervus opticus en rechts een bleeke papil).

Een onderzoek naar de prikkelbaarheid van den nervus medianus (Hamperl en Wallis) of nervus facialis (Faxen, 1932) wijst op een verlaagden drempel voor de electriche prikkelbaarheid, hetgeen bij het ontbreken van andere symptomen op een latente tetanie zou wijzen (Hamperl en Wallis). Andere tetaniesymptomen zooals dat van Trousseau of Chvostek zijn, evenals het peroneus-phenomeen, meestal ook negatief. De peesreflexen kunnen verhoogd (Silberstern) en ook een voetclonus kan aanwezig zijn. De chronaxiewaarde ligt binnen normale grenzen (György). Het zenuw-

¹ Gaz. d. Hôp. 1921. ² Quart. J. o. Med. 1922. ³ Edinburgh Med. J. 1922. ⁴ Proc. Roy. Soc. o. Med. 1921-22.

stelsel blijft in den regel geheel ongestoord (Meier en Thoenes, 1935).

Het basale metabolisme is practisch normaal (Sendrail en Bézy), zelden iets verhoogd (Hamperl en Wallis) of verlaagd (Apert en Baillet).

2. *Het physisch onderzoek.*

Physisch onderzoek van het uropoiëtische systeem geeft weinig aanknoopingspunten. De nieren, die zeer klein zijn, ontsnappen natuurlijk aan elke palpatie. Maar toch meenden Ellis en Evans in den linker onderbuik een vaste massa te hebben kunnen voelen, welke echter in de daarop volgende dagen niet meer aan te toonen was. Ook Moncrieff¹ beschreef een palpabele massa, die vermoedelijk de linker nier was.

Bij betasten op de plaats der ureteren wordt geen pijn aangegeven. Wel wordt nu en dan in de lumbaalstreek een défense musculaire geconstateerd. Somwijlen is de sterk uitgezette blaas boven de schaambeenvoege vast te stellen.

3. *Het urologisch onderzoek.*

De urine, die in zeer verschillende hoeveelheden wordt uitgescheiden — in het algemeen varieert het quantum tusschen 1 en 3 Liter —, is meestal helder, licht van kleur en reukeloos. De reactie is zuur, of in het geval van Ellis, waarbij leucocyten gevonden werden, alcalisch of neutraal. Het soortelijk gewicht is aan den lagen kant: 1011 à 1012 als hoogste (Hamperl en Wallis) en 1002 als laagste waarde (Capon). Voor den leeftijd van 8 jaar is de normale bovengrens 1021.

De albuminurie, die niet constant gevonden wordt en wel eens bij tusschenpoozen wegblijft, maar toch zelden geheel ontbreekt, zooals in de gevallen van Apert en Baillet, Cameron of Barber, is maar in geringe mate aanwezig. Zoowel voor nuclealbumine als voor serumalbumine is de reactie door van der Hoeven slechts zwak positief gevonden. Quantitatief treft men soms $\frac{1}{2}$ tot 1 Gram per liter aan (Meier en Thoenes), Lathrop vond 1 tot 2 Gram per liter volgens Esbach. In het eindstadium worden hogere waarden bereikt;

¹ Proc. Roy. Soc. Med. 1925.

zelfs tot 4 à 6 Gram per liter in het geval van Apert en Baillet, waarbij tevens sterk oedeem was.

Het sediment bevat nu eens geen vormelementen, dan weer enkele leucocyten en epitheelcellen, zelden wat hyaline en fijnkorrelige cylinders of erythrocyten (Ellis, 1935; Hamperl en Wallis). Over het algemeen komt haematurie maar zelden voor. Jammet kon slechts 3 gevallen hiervan verzamelen (Cockayne en Lander¹, Ellis en Evans).

De pyurie die onder anderen door Ellis en Evans als gevolg van dilatatie der urinewegen wordt aangenomen, manifesteert zich in het sediment door groote hoeveelheden leucocyten en colibacillen (Ellis en Evans, Foubert, Fletcher, Scott-Easton²). Ellis zocht tevergeefs naar tuberkelbacillen. In de katheterurine van zijn patiënt die lijdende was aan pyelocystitis, vond György: ettercellen, colibacillen en staphylococcen. Waar urolithiasis aanwezig is, worden kristallen gevonden. In het geval van Capon, waarbij ook nog kalkafzettingen in de calices van beide nieren in de pyela en in de ureteren röntgenologisch waren vastgesteld, bestonden deze kristallen uit tripelphosfaat.

De verdunnings- en concentratieproeven, te zamen de accommodatieproef geheeten, toonen duidelijk een verminderde nierfunctie aan. Het s.g. bereikt nauwelijks de cijfers 1007-1010 (de Lange), terwijl als laagste s.g. genoteerd wordt 1001 (Hamperl en Wallis); er bestaat dus hyposthenurie. Het s.g. blijft „stijf”. Normaal wordt volgens Volhard bij de concentratieproef een s.g. gevonden van minstens 1026. De wateruitscheiding is sterk verminderd. Van 800 gram water wordt in 4 uren slechts 285 cc. uitgescheiden (Hamperl en Wallis). Het ureumgehalte van de urine is laag: 3,07 Gram (Sendrail en Bézy), 5,6 Gram (Debré c.s. 1934) in plaats van 15 tot 25 Gr. per liter (Debré c.s. 1934). De constante van Ambard is soms verhoogd. De uitscheiding van chloor, waaraan weinig aandacht is besteed, is niet veel verminderd. Langen tijd blijft deze practisch normaal (Jammet). Het NaCl-gehalte van de urine gedurende 24 uur afgescheiden was 3,5% bij den patiënt van de Lange. Het NH₃-gehalte is 0,19 ‰ (Sendrail en Bézy); normaal is dit 0,7 Gram.

¹ Arch. o. Dis. in Childhood. 1932. ² Proc. Roy. Soc. o. Med. 1928.

Onderstaande proeven geven nog meer bewijzen voor de sterk gehavende nieren. Het indigocarmijn wordt zeer vertraagd uitgescheiden (G y ö r g y). Bij normale mensen verschijnt 5 tot hoogstens 12 minuten na de injectie blauwe urine uit de uretermonden (B o r s t¹, 1934). Doch ook door afwijkingen in nierbekkens of ureteren kan de urine te laat in de blaas verschijnen. Beter is daarom voor het nagaan van de gestoorde nierfunctie de phenolsulphonphthaleïne- en phenolroodproef van R o w n t r e e en G e r a g h t y. In de gevallen van renalen dwerggroei worden slechts sporen van deze kleurstof in de eerste urine uitgescheiden (v a n d e r H o e v e n, H e e r e s en K o s t e r). Bedraagt dit minder dan 10%, dan is er sprake van een sterk verminderde nierfunctie. De 17-jarige jongen door S h e l l i n g en R e m s e n beschreven, scheidde slechts 5% in twee uren uit, hetgeen nog des te meer treft, als men bedenkt, dat het kind normaliter méér uitscheidt dan de volwassene en normaal 60-65% in de eerste twee uren urineert. De patiënt van L a t h r o p gaf in dit verband een waarde aan van 11%.

De „urea-clearance test” van V a n S l y k e, bepaald bij den patiënt van E l l i s², gaf de volgende cijfers: maximum clearance 44-60% van de normale gemiddelde waarde; standard clearance 29 of 54% van het normale gemiddelde. Deze waarden, onder de 80% van het normale gemiddelde, wijzen op een nierbeschadiging.

„De „urea-concentration test” van M a c l e a n toonde bij de patiënten van F l e t c h e r, E v a n s, B a r b e r en anderen een duidelijke nierinsufficiëntie aan: bevatte de urine vóór de proef 1% ureum, dan was deze waarde 1 uur en twee uur na het toedienen van vijf gram ureum 0,9%, terwijl dit bij normale nieren 2% zou moeten zijn.

Suiker wordt in de urine meestal niet aangetroffen. Uitzonderingen zijn de gevallen van dwerggroei, die van diabetes renalis vergezeld gaan (D e T o n i³, F a n c o n i⁴, B e u m e r en W e p l e r⁵), of waarbij tevens een hypophysaire aandoening verondersteld wordt (D e b r é^{6 en 9} c.s.). Ook B u c k l e y S h a r p⁷, R u s s e l l en B a r r i e⁸ hebben glycosurie gecon-

¹ Aanwinsten op diagnostisch en therap. gebied. Leiden. 1934. ² Lancet 1935. ³ Acta Paediatr. 1933. ⁴ Dts. Med. Ws. 1936. ⁵ Klin. Ws. 1937. ⁶ Arch. d. Méd. d. Enf. 1934. ⁷ Proc. Roy. Soc. Med. 1935. ⁸ Lancet 1936. ⁹ La Presse Méd. 1937.

stateerd (zie verder blz. 96 „differentieele diagnose”. Watson-Wemyss¹ heeft in de urine van zijn patiënt aceton gevonden. De hoeveelheid diastase in de urine is volgens sommigen normaal (Fletcher, Watson-Wemyss en Loeschke).

4. *Cystoscopie en pyelographie.*

Ellis en Evans² hebben zich verdienstelijk gemaakt, door de aandacht te vestigen op de vaak voorkomende verwijdingen van de urinewegen bij den renalen dwerggroei. Dit feit zal er toe leiden, dat men veelvuldiger cystoscopie en pyelographie zal toepassen om deze afwijkingen op te sporen. Intraveneuze inspuiting van perabrodil zal, ten gevolge van de slechte uitscheiding door de nieren geen sterke contrastschaduwen geven (van der Hoeven, Ellis³), zoodat de retrograde methode voor deze gevallen de voorkeur verdient. Een enkele maal kon de ureter niet gepasseerd worden (Shelling en Remsen).

Elliott⁴ vond bij röntgenologisch onderzoek hydronephrose en hydroureteren van zóódanigen omvang, dat het leek, alsof men zijn pink in het ostium zou kunnen doen verdwijnen. In Nederland beschreef C. de Lange een geval met dubbelzijdige megaloureter en megalopelvis.

5. *Bloedonderzoek.*

Het bloed toont een duidelijke anaemie. Bij den éénen patiënt vond Ellis³ een haemoglobine-gehalte van 35%, bij den anderen vond hij geen anaemie, ja, noteerde zelfs een haemoglobine-gehalte van 101%. Het aantal erythrocyten blijft daarbij onveranderd of is soms tot 1 à 2 miljoen gedaald, hetgeen alles bij elkaar op een ernstigen graad van secundaire anaemie wijst, welke bij ernstige chronische nephritis niet ongewoon is. In zeldzame gevallen had de anaemie het karakter van een anaemia perniciosa.

De verdere bloedformule, het aantal leucocyten en thrombocyten, de bloedings- en de stollingstijd, etc. blijven binnen normale grenzen (Apert, Bréhier en Ferroir⁵).

¹ Edinb. Med. J. 1922. ² Quart. J. o. Med. 1933. ³ Proc. Roy. Soc. Med. 1935. ⁴ J. Amer. Med. Ass. 1933. ⁵ Bull. Mém. Soc. Méd. d. Hôp. d. Paris. 1934.

Het ureum-gehalte is in den regel verhoogd (Ellis : 72 mGr. %, van der Hoeven : 140 mGr. % en Apert : 468 mGr. %). Volgens Tileston en Comfort is bij een kind 9-11 mGr. % normaal. Merkwaardig is de goede algemeene toestand, waarin een kind met meer dan één Gram ureum in het bloed zich tot vijf jaren lang kan bevinden (Ellis). De ureum-retentie gaat gepaard met retentie van alle stikstofverbindingen, reststikstof, creatinine etc. Ook rottingsproducten van den darm, die niet meer door het aangaan van verbindingen met zwavel en glucuronzuur ontgift worden, hoopen zich in het lichaam op.

In het eindstadium van de ziekte treden soms enkele subcutane bloedingen op, terwijl dan in het bloed een sterk verhoogd reststikstofgehalte van drie tot vier Gram gevonden wordt. (Lathrop, Shelling en Remsen). Normaliter bedraagt dit bij kinderen in het serum 24-26 mGr. %. (Tileston en Comfort). Voor de creatinine noteerde Lathrop 7,3 mGr. per 100 cc bloed, terwijl dit normaliter bij volwassenen 1,2 tot 2,5 mGr. % is.

Het urinezuur wordt eveneens verhoogd aangetroffen. Lathrop kreeg hiervoor de volgende uitkomst: 5,3 mGr per 100 cc bloed, terwijl het normaal bij volwassenen 2-4 mGr. % is.

De acidose gaat in een aantal gevallen met een verlaagde alcalireserve gepaard (van der Hoeven: 49 vol. %, György: 33,1 vol. %, Lathrop: 30 vol. %, Shelling en Remsen: zelfs 27 vol. %), terwijl dit bij volwassenen normaal is: 50-65 vol. %. De cijfers voor kinderen zijn normaliter lager (Leenhardt en Chaptal: geciteerd bij Sendrail en Bézy). De oorzaak van deze verlaagde alcalireserve is volgens Duken¹ en Schoenthal en Burpee² gelegen in het gebrek aan basen in het serum en niet in de aanwezigheid van onbekende zuren. De p_H van het bloed is volgens Schoenthal en Burpee gemiddeld 7,33. Bij volwassenen nemen wij aan dat deze 7,35-7,40 is. György stelde bij zijn patiënt een waarde vast van 7,21-7,25. Hij, zoowel als Lathrop, beschouwde enkele gevallen als echte acidose (Freudenbergen György), zooals die bij chronische nephritis voorkomt en nauwelijks meer bij gewone rachitis of diabetes wordt aangetroffen.

¹ Zts. f. Kinderh. 1928. ² Amer. J. o. Dis. o. Childr. 1930.

De phosphaten (anorganische phosphor) zijn vermeerderd: 9,2 mGr per 100 cc. Normaal is het fosphaatgehalte bij het kind 3 tot 6 mGr %. De verschillen in de opgaven zijn oorzaak, dat wij nu eens van anorganische phosphor dan weer van phosphaten of phosphorzuur moeten spreken.

Het totaal calciumgehalte is van normaal 9-11 mGr % (Lightwood) verlaagd tot 5,9 (Lathrop). Het vrije calciumgehalte is 3,8 (Lathrop), hetgeen ongeveer normaal is. Volgens Scholtz¹ is de oorzaak van het verlaagde calciumgehalte in het serum bij schrompelnieren vooral gelegen in de vermindering van dat deel, dat men ultrafilterbaar noemt; het gedeelte, dat aan colloïd gebonden is, is verhoogd.

Deze cijfers omtrent het calcium- en phosphorgehalte zijn niet constant; soms ziet men normale waarden voor het calcium, terwijl het phosphorgehalte hoog blijft, óf er bestaat een lage calciumspiegel naast een normaal fosphaatgehalte in het serum (György, Karshner). Ook ziet men wel eens van beide mineralen een normale (Swart²) of een verhoogde waarde (Parsons, Duken). Bij Capon³ wordt men getroffen door het feit dat beide stoffen verminderd zijn, waarbij het calcium weinig maar het phosphorgehalte sterk verlaagd is. Bij Schlesinger was de hoeveelheid calcium normaal bij een laag phosphorgehalte. Over het algemeen geldt inderdaad de stelregel: verlaagd calcium- (Boyd, Courtney en MacLachlan⁴) en verhoogd phosphorgehalte (Marriott en Howland⁵), uitkomsten, die bij chronische nephropathieën en ook bij de kindertetanie (Freudenberg en György) door velen zijn bevestigd. Deze eigenaardige verhouding tusschen calcium en phosphor — calciumvermindering en phosphorvermeerdering — wordt door vele schrijvers in hun gevallen aangegeven. (Lathrop, Hunt, Parsons⁶, Meier en Thoenes⁷, Schoenthal en Burpee en is niet aan een bepaalden vorm van renalen dwerggroei gebonden. Zij komt evengoed bij renalen dwerggroei zónder, als mèt rachitis voor (Ellis en Evans⁸).

¹ Dts. Arch. f. Klin. Med. 1932. gecit. door Welz. ² J. o. Bone a. Joint. Surg. 1930. ³ Proc. Roy. Soc. Med. 1933. ⁴ Amer. J. Dis. Childr. 1926. ⁵ Arch. o. Int. Med. 1916. ⁶ Brit. Med. J. 1911. ⁷ Zts. f. Klin. Med. 1935. ⁸ Quart. J. o. Med. 1933.

G y ö r g y (1928) vond voor het quotiënt Ca/P een waarde van 0,6, terwijl het normaal 2 is. Deze verandering is ook bekend bij de infantiele en parathyreooprive tetanie (G y ö r g y). Dit verminderde quotiënt wordt dan primair op een fosphaatstuwing teruggebracht met secundair een daling van het calciumgehalte in het serum. Als voorbeeld wordt hierbij gewezen op de analoge gevolgen van een fosphaat-injectie (Marriott en Howland¹). Klercker en Odin² gaven alcalische Na_2HPO_4 en zure phosphaten, zooals NaH_2PO_4 per os aan kinderen en veroorzaakten hiermee bij normale kinderen een toestand van verhoogde prikkelbaarheid en bij reeds bestaande latente tetanie carpo-pedale spasmen en laryngospasmus. Men kan zich moeilijk in de ontstaanswijze van deze hyperphosphataemie indenken. Er bestaat volgens Marriott en Howland, in tegenstelling met de Wesselow en Schoenthal³, geen constant parallelisme tusschen fosphaat- en stikstofretentie, zoodat dit laatste waarschijnlijk niet in direct verband gebracht kan worden met het verhoogde phosphorgehalte. Evenzoo kan de ongestoorde fosphaatuitscheiding in de urine bij nephritici (Boyd, Courtney en MacLachlan⁴) moeilijk deze hyperphosphataemie verklaren. Ook de mogelijkheid van uitscheiding van overtollige phosphaten door den darm helpt ons niet verder met de verklaring van de ontstaanswijze van deze fosphaatstuwing. Het is overigens wel opmerkelijk, dat met het verbeteren van den algemeenen toestand en met de daarmee gepaard gaande daling van het reststikstofgehalte, ook het calcium-phosphorquotiënt een neiging om tot de normale waarde te dalen gaat toonen. Aan den anderen kant schijnt de hypocalcaemie zeker van secundaire aard te zijn. Deze calciumvermindering is het resultaat van een overmatige uitscheiding van calciumphosphaat door den darm om de slechte nieruitscheiding te compenseeren. Een andere oorzaak wordt gezocht in de voorhanden zijnde acidose (Bennett⁵). Een negatieve calciumbalans zou voor renale rachitis typisch zijn.

Ondanks het bestaan van een verlaagd totaal calciumgehalte, ziet men bij den renalen dwerggroei in den regel, in tegenstelling met de „Gee-Herter's disease”, geen tetanie. Uitzonde-

¹ Arch. o. Int. Med. 1916. ² Acta Paediatr. 1925. ³ Amer. J. o. Dis. o. Childr. 1929. ⁴ Amer. J. o. Dis. o. Childr. 1926. ⁵ Lancet 1933.

ringen zijn onder andere beschreven door Watson-Wemyss en Meier en Thoenes. Het wel of niet uitbreken van tetanie is namelijk niet afhankelijk van het totaal calciumgehalte, maar van de hoeveelheid vrij calcium of geïoniseerd calcium, dat voorhanden is (Snapper). Pincus (geciteerd door Lathrop) vond bijvoorbeeld bij chronische nephritis met een laag bloedcalciumgehalte geen convulsies en schreef dit aan de normale vrij-calciumwaarde in het serum toe, welke haar oorzaak vindt in de verminderde binding van het calcium aan de eiwitlichamen in het serum.

In het geval van Lathrop wees het cijfer 3,8 inderdaad op normale verhoudingen en stond boven het peil, waarop tetanie optreedt. Het is een interessante speculatie, zegt Lathrop, dat de ernstige acidose bij deze patiënten nog iets goeds met zich mee brengt, door namelijk het grootste deel van het calcium in het circulerende bloed in geïoniseerden vorm te houden, hetgeen van belang kan zijn om uitbreken van tetanie te voorkomen. (Snapper, Parsons¹).

De verschillende bepalingen van de phosphatase (Bodanski) zijn bij gebrek aan uniforme methoden moeilijk te vergelijken en te interpreteren. Het normale gehalte is bij het kind: 5 tot 15 éenheden in het plasma, en 6 tot 12½ éenheden per cc in het serum. Lightwood² vond in zijn geval 7,2 tot 9,7 éenheden, Smyth en Goldman: 7 tot 11, Ellis een nog hoogere waarde in het plasma: 14,5 en Ellis en Evans³ 25,3 per 100 cc. Terloops willen wij hier even vermelden, dat deze plasma-phosphatase niet alleen bij hyperparathyreoidie (Coryn⁴) en ostitis fibrosa cystica (Snapper), maar ook bij actieve rachitis in hoeveelheid gestegen is, terwijl bij bepaalde vormen van groeistoornis, zooals coeliac disease (Fanconi⁵), cretinisme, scorbuut en achondroplasie, een verlaagde waarde gevonden wordt (Smith⁶). In verband met de differentieele diagnose ten opzichte van de echte rachitis en met de theorie over de pathogenese van den dwerggroei dient het bovenstaande in aanmerking genomen te worden.

Andere anorganische stoffen zooals kalium, magnesium en

¹ Arch. o. Dis. in Childhood. 1927. ² Proc. Roy. Soc. Med. 1933.

³ Quart. J. o. Med. 1933. ⁴ Arch. Int. Méd. Expérimentale. 1936.

⁵ Maandschr. voor Kindergeneesk. 1938. ⁶ Arch. o. Dis. in Childhood 1938.

zwavel (zuur) komen ook in grootere hoeveelheden dan onder normale omstandigheden voor (D u k e n, G a t t o¹). Het normale kaliumgehalte is 22 mGr %, het magnesiumgehalte in de bloedcellen 2,5 tot 4 mGr. %. De magnesiumstofwisseling wordt bij botafwijkingen van belang geacht. Deze loopt met de calciumstofwisseling parallel (S m y t h e n G o l d m a n²).

Er is over het algemeen maar weinig verandering in de stofwisseling van het chloor. Normaal is het gehalte in plasma 561-632 mGr % (geciteerd bij L i g h t w o o d³). Het chloorgehalte bij renalen dwerggroei wordt verschillend opgegeven. Nu eens normaal, zooals bij G y ö r g y e n L a t h r o p, dan weer iets verlaagd (S c h o e n t h a l⁴), of verhoogd (M e i e r e n T h o e n e s, A p e r t e n B a i l l e t: wat betreft het serum, e n E l l i s e n E v a n s: wat betreft het plasma).

Het eiwitgehalte van het serum, dat normaal 7 tot 9 Gr % is, toont normale waarden. De albumine-globuline ratio in het serum wijkt eveneens niet van de normale af (S c h o e n t h a l e n B u r p e e): 4-5 tegenover 2-3. L a t h r o p vond voor deze stoffen de volgende waarden: 4,36 en 2,96, en voor de verhouding: 60-40. Ook het fibrinogeen van het plasma wordt in onveranderde hoeveelheid aangetroffen: 0,562, terwijl dit bij volwassenen normaal: 2,5 tot 3,5 % is.

Hypercholesterinaemie ziet men wel eens als hooge uitzondering (K a r e l i t z - K o l o m o y z e f f 290 tot 518 mGr %), in tegenstelling met het veelvuldiger voorkomen bij chronische nephritis. H a m p e r l e n W a l l i s noteerden een cholesterinegehalte van 212 mGr % (A u t e n r i e t h). Normaal is dit 100-200 mGr %.

Al deze bovenbeschreven chemische gegevens van het bloed passen even goed in het beeld van de gewone nephritis. Het bloedsuikergehalte is ongewijzigd. Waar dit verhoogd is, te zamen met glycosurie, bij een patiënt met obesitas, wordt een endocrine stoornis er bij aangenomen (D e b r é, N a c h m a n s o n, M a r i e e n B i d o u⁵). De bloedsuikercurve lijkt in den regel op die van normale personen. Een uitzondering vormt onder anderen het geval van S h a r p⁶. Het melkzuur is alleen ver-

¹ gecit. bij W e l z. ² Amer. J. o. Dis. o. Childr. 1933. ³ Proc. Roy. Soc. Med. 1933. ⁴ Amer. J. o. Dis. o. Childr. 1929. ⁵ La Presse Méd. 1937. ⁶ Proc. Roy. Soc. Med. 1935.

hoogd na convulsies (Schoenthal en Burpee). Een verhoogd vetgehalte wordt aangegeven door Parsons.

De Wassermann-reactie is, met uitzondering van enkele bijzondere gevallen, onder andere van Kendall¹ en van Hutinel, die door Sendrail en Bézy niet als typischen renalen dwerggroei worden erkend, negatief.

Het is bekend, dat het bloed van konijnen, welke met hoge doses parathormon-inspuitingen behandeld zijn, niet alleen een hypercalcaemie, maar ook een verkorten stollingstijd (Hamilton en Schwartz²) toont. Daar, waar bij obductie vergroote bijschildkliertjes aanwezig bleken te zijn, zou men het bovenstaande verwacht hebben. Nergens wordt echter van dit verband tusschen hypertrophie van de glandulae parathyreoideae en stollingstijd melding gemaakt.

6. *Pathologisch-anatomische afwijkingen van het uropoëtische stelsel.*

De nieren hebben hun normale uiterlijk geheel verloren. De grens tusschen schors en merg is niet meer duidelijk zichtbaar. De oppervlakte toont meestal kleine korreltjes, die van elkaar gescheiden worden door betrekkelijk diepe greppeltjes, welke aan litteekens doen denken. Grootere knobbels komen niet zoo vaak voor. Ook kleine cysten (Jacob en Durand³, Brockman⁴, Paterson⁵, Greene⁶ en Lathrop⁷) worden als bijzonderheden aangegeven. Zij kunnen hier en daar verspreid voorkomen of de geheele oppervlakte bedekken en zijn doorgaans ongelijk van grootte. Groote cysten zooals in het geval van Brockman of van Ellis en Evans⁸, metende 3×7 mm., worden als zeldzaamheden beschouwd. Behalve deze cysten ziet men gewoonlijk vertakte vaatjes op de oppervlakte der nieren (Apert, Bréhier en Ferroir⁹). Ook zoogenaamde foetale incisuren, die de nieren in groote kwabben verdeelen, worden door vele schrijvers vermeld.

¹ Brit. J. o. Dis. o. Childr. 1923. ² Amer. J. o. Dis. o. Childr. 1933.
³ Gaz. d. Hôp. 1921. ⁴ Brit. J. o. Surg. 1926. ⁵ Proc. Roy. Soc. Med. 1920. ⁶ Amer. J. o. Dis. o. Childr. 1922. ⁷ Arch. o. Int. Med. 1926.
⁸ Quart. J. o. Med. 1933. ⁹ Bull. Mém. Soc. Méd. d. Hôp. Paris. 1934.

Terwijl de nieren in de meeste gevallen den indruk maken van zeer kleine atrophische geschrompelde organen, vindt men ze evenwel in bepaalde gevallen, waarbij histologisch het beeld van een nephrose gevonden wordt, grooter dan normaal (Fanc¹coni¹, Beumer en Wepler²). De kleur kan zeer verschillend zijn; nu eens wordt deze als rose, „petit rein rouge contracté” (Apert, Bréhier en Ferroir), of wit beschreven, dan weer leest men van organen, bedekt met gele vlekken (Hamperl en Wallis) of bleek gestippeld („pale-mottled”: Platt en Owen³). De kapsel zit bijna altijd wat meer dan gewoonlijk op de oppervlakte vast.

Het vet rondom het nierbekken kan vermeerderd zijn (Lightwood, Jacob en Durand⁴, Evans⁵). Is dit niet het geval dan zou dit volgens Weiss pleiten voor een bepaalde congenitale factor in de pathogenese der nieraandoening; de nieren lijken dan immers eerder hypoplastisch dan atrophisch. Shelling en Remsen, evenals Ellis en Evans hebben multiële abscessen gevonden. De twee eerst genoemden zagen ook verkalkte vaten in de buurt van het nierbekken. Ook Smyth en Goldman konden kalkdepôts waarnemen in de kapsels van Bowman, in de tubuli en in de wanden der arteriae en arteriolen.

Van Fransche zijde wordt speciaal de aandacht gevraagd voor de zoogenaamde „arterieele aplasie”, eertijds door Lancelreaux, daarna door Besançon en Poillot aangenomen als oorzaak van bepaalde azotaemische nephritiden⁶; klinisch kunnen deze gevallen die van den renalen dwerggroei als twee druppels water op elkaar gelijken. Andere afwijkingen van de arteriën zijn de nu en dan wel eens gevonden verdikking en stijfheid van de kleine niervaten. Zij zijn „prominent but not especially sclerotic”, zegt Lathrop⁷. Over het algemeen worden vaatveranderingen echter zelden genoteerd.

Niersteen en bij renalen dwerggroei worden sporadisch aangetroffen. In de literatuur over chronische nephritis worden steenen vermeld door Davis-Colley⁸, Nettleship⁹,

¹ Drs. Med. Ws. 1936. ² Klin. Ws. 1937. ³ Lancet 1934. ⁴ Gaz. d. Hôp. 1921. ⁵ Quart. J. o. Med. 1922. ⁶ zie Polak Daniels: Nierziekten 1935, over 't begrip van „azotaemische nephritis”. ⁷ Arch. o. Int. Med. 1926. ⁸ Transact. o. t. Pathol. Soc. of London. 1883-84. ⁹ Roy, London Ophthalm. Hosp. Rep. 1904.

Bernhard¹, Sheldon², Weiss³ en Aronade⁴. Weiss vond bij sectie uitgebreide depôts van calciumzouten in de tubuli van beide nieren, terwijl in één nier ook nog een niersteen werd waargenomen.

Bij den renalen dwerg van Ellis (1935)⁵ gaven de röntgenphoto's multipele kleine schaduwen in de nieren te zien, die bij retrograde pyelographie rondom de calices bleken te zitten. Het nierbekken zelf toonde geen bijzonderheden. Foubert⁶ maakte melding van een nier- en blaassteen bij één patiënt en van een blaassteen bij een anderen. Smyth en Goldman⁷ vonden kalkdepôts in de kapsels van Bowman en in de niertubuli. Mazzeo⁸ zag niersteen bij een echt geval van renale rachitis. Röntgenologisch werden kalkafzettingen in de calices van beide nieren, pyela en ureteren door Capon⁹ en een blaassteen door Zanolli¹⁰ vastgesteld. Cameron¹¹ vermeldde de aanwezigheid van dubbelzijdige niersteen bij twee zijner gevallen. Behalve kristallijne cystine-afzettingen in de verschillende organen, in het bijzonder in de milt, werden cystinehaardjes gezien in de omgeving van vaten en glomeruli door Beumer en Wepler¹² en cystinesteentjes in nierbekken en ureter in een bepaald geval door Lignac¹³ aangetroffen. Lightwood¹⁴ ten slotte heeft mededeeling gedaan van kalkafzettingen in de vaatrokken van gedegeneerde vaten en in glomeruli en tubuli.

Afvoerende urinerwegen. De nierbekkens en ook de ureteren kunnen sterk verwijd zijn. Reeds in 1889 en 1891 hebben Besançon en Poillot (geciteerd door Jacob en Durand¹⁵, 1921) op verwijdingen van de ureteren en soms van de nierbekkens bij „nephritis” van kinderen gewezen, maar het blijft vooral de verdienste van Ellis en Evans¹⁶, onze belangstelling te hebben gewekt voor deze afwijkingen, welke waarschijnlijk volgens hen in verband kunnen worden gebracht met het ontstaan van de „chronische interstitieele nephritis”. Zij zelf hebben een belangrijk aantal van deze verwijdingen kunnen verzamelen. Van 17 patiënten konden bij 14, hetzij bij

¹ Deut. Med. Ws. 1897. ² Brit. J. o. Childr. Dis. 1923. ³ Journ. o. t. Am. Med. Ass. 1922. ⁴ Jahrb. f. Kinderh. 1909. ⁵ Proc. o. t. Roy. Soc. o. Med. 1935. ⁶ Thèse de Paris. 1927. ⁷ Am. J. o. Dis. o. Childr. 1934. ⁸ La Pediatria. 1930. ⁹ Proc. Roy. Soc. o. Med. 1933. ¹⁰ gecit. door Hamperl en Wallis. ¹¹ Proc. Roy. Soc. o. Med. 1925. ¹² Klin. Ws. 1937. ¹³ Ned. T. v. Gen. 1936. ¹⁴ Arch. o. Dis. in Childh. 1932. ¹⁵ Gaz. d. Hôp. 1921. ¹⁶ Quart. J. o. Med. 1933.

obductie, hetzij bij röntgenologisch onderzoek, deze uitzettingen vastgesteld worden. Bij elf dezer patiënten was de geheele tractus verwijd, terwijl twee alléén een uitgezette blaas toonden. Een volledige samenstelling van de voornaamste dezer afwijkingen hebben wij reeds op blz. 16 onder „aetiologie” gegeven, zoodat wij gevoegelijk daarnaar zouden kunnen verwijzen. Toch willen wij ze hier nog eens in een andere rangschikking opsommen.

Behalve Ellis en Evans hebben Meier en Thoenes¹ en Kluge² het bestaan van een gezamenlijke dilatatie van pyela, ureteren en blaas vermeld. Dubbelzijdige hydronephrose alléén wordt aangegeven door Loeschke³. Uitzettingen van de calices in één nier hebben Ellis en Evans⁴ gezien. In het geval van Vogt was er sprake van een eenzijdige hydronephrose. Hydroureteren in lichten graad zijn beschreven door Jammet⁵. Hydroureteren tezamen met dubbelzijdige hydronephroses zijn waargenomen door Smyth en Goldman⁶, Shelling en Remsen⁷, Faxen⁸, Duken⁹, Loeschke¹⁰, de Lange¹¹ en Elliott¹², terwijl hydroureteren gecombineerd met een blaasdilatatatie door Langmead en Orr¹³, Parmelee¹⁴, en Ellis¹⁵ zijn beschreven. Shelling en Remsen⁷ hebben klepvormige structuren vastgesteld langs het geheele verloop van de ureteren. De blaas wordt hypertrophisch genoemd (Langmead en Orr¹³, Meier en Thoenes¹) of heeft vaak het uiterlijk van een „cord bladder” of „Balkenblase” (Parmelee¹⁴, Smyth en Goldman⁶, Shelling en Remsen⁷).

Over den oorsprong van deze verwijdingen van de „arbre urinaire” is veel geschreven. Ofschoon Poynton en Sheldon¹⁶ reeds in 1927 uit een 8-tal gevallen van blaas- en ureterdilatatatie bij kinderen — zonder dwerggroei wel te verstaan — enkele hebben kunnen afzonderen, waarbij een duidelijke obstructie als oorzaak bestond, heeft men toch zelden of nooit dergelijke organische belemmeringen van de passage kunnen vinden, zelfs als men alle voorzorgsmaatregelen daarbij in acht neemt, die Poynton en Sheldon voorgeschreven hebben,

¹ Zts. f. Klin. Med. 1935. ² Virchow's Archiv f. pathol. Anat. u. Phys. 1937. ³ Jahrb. f. Kinderh. 1934. ⁴ ibid. ⁵ Thèse de Paris. 1936. ⁶ Amer. J. o. Dis. o. Childr. 1934. ⁷ Bull. Johns Hopkins Hosp. 1935. ⁸ Acta Paediatrica 1932. ⁹ Zts. f. Kinderh. 1928. ¹⁰ ibid. ¹¹ Ned. T. v. Gen. 1933. ¹² J. o. t. Am. Med. Ass. 1933. ¹³ Arch. o. Dis. in Childh. 1933. ¹⁴ Amer. J. o. Dis. o. Childr. 1934. ¹⁵ Arch. o. Dis. in Childh. 1933. ¹⁶ idem 1927.

zoo bijvoorbeeld het sondeeren van de pars posterior urethrae naar de blaas toe, om een toevallig aanwezige ventielvormige slijmvliesplooi niet over het hoofd te zien. De oorzaak zou volgens Poynton en Sheldon, bij het ontbreken van anatomische afwijkingen, wellicht toegeschreven kunnen worden aan een of andere zenuwstoornis, zooals bij spina bifida of aan een tonus-verlaging van de wanden der ureteren door een opgelopen infectie; of misschien ook aan een embryologische stoornis, welke zich als persisterende congenitale megaloureteren zou manifesteren, waarbij een primaire hypoplasie van den spierwand der ureteren een rol zou spelen. Tusschen haakjes zij naar voren gebracht, dat ook hiervan microscopisch nooit iets gebleken is.

Een atonie van de ureteren door een begeleidente infectie wordt door György aangenomen. Reeds Goodhart (geciteerd door Milligan¹) heeft aan een dergelijke atonie gedacht, zonder echter over dit begrip nader uit te weiden. Door Meier en Thoenes wordt deze hypothese thans weder naar voren gehaald (zie ook Gruber²). Dat de oorzaak te zoeken zou zijn in spasmus van een ureter-segment, welke een hindernis voor den afvoer zou beteekenen, mist elken bewijsgrond (Poynton en Sheldon).

C. de Lange³ sprak in haar geval van de mogelijkheid van een „te groote aanleg” (zie ook boven: over congenitale megaloureter van Poynton en Sheldon) of van een innervatie-stoornis in de megaloureteren en megalopelves. In die gevallen, waarbij geen organische obstructie gevonden is, dachten Ellis en Evans aan een stoornis van het „neuromuscular mechanism controlling de urethrovesical sphincter”, welke daarvoor verantwoordelijk gesteld kan worden. Hurst⁴ gebruikt voor dezen toestand de uitdrukking „achalasie”, analoog aan dergelijke uitzettingen van oesophagus of colon⁵. In dit verband denkt men ook aan de zoogenaamde „maladie du col vésical”, waarover de Fransche uroloog gaarne spreekt. Bij deze aandoening, die volgens Marion ook in de prille jeugd kan optreden, denkt Legueu aan een gestoord dynamisme. (Van Houtum⁶). Het onderzoek wijst echter vaak een hypertrophie of

¹ Rep. Soc. Study Dis. in Childr. 1901-02. ² Missbildungen der Harnorgane. 1927. ³ Geneeskund. Bladen. 1927. ⁴ Guy's Hosp. Rep. 1930.

⁵ Robertson en Kernohan: The myenteric plexus in congenital megacolon. Proc. Staff Meetings Mayo Clinic. Febr. 1938. ⁶ Ned. Tijds. voor Gen. 24 Nov. 1934.

een ontstekingachtig gedegeneerde sluitspier van de blaas aan, die een verwijding der urinewegen met secundaire niersclerose met zich brengt.

De oorzaak van de geïsoleerde hydroureteren zou volgens Maddox liggen in het passeeren van groote hoeveelheden urine. Het feit, dat deze afwijking ook reeds bij zuigelingen van slechts enkele weken oud wordt aangetroffen, maakt deze bewering echter zeer weinig steekhoudend (Debré¹ c.s.).

Daar het pathologisch-anatomisch substraat bij de obductie niet altijd gelijk is, behoeft men zich niet te verwonderen, dat er ook verschillende beelden zijn gevonden bij het *microscopisch onderzoek van het uropoëtisch apparaat*.

Nieren. Het histologisch beeld van de nieren toont meestal ernstige afwijkingen. Wat het eerst opvalt, is de sterke interstitiele bindweefselwoekering, welke in de schorsgebieden vooral zeer duidelijk te voorschijn treedt. In dit sclerotische bindweefsel ziet men, naast sterk vernauwde en atrophische tubuli, ook gedeeltelijk of geheel geoblitereerde glomeruli. Verder treft men hierin gedilateerde capillairen aan, die op sommige plaatsen tot teleangiectatische en zelfs caverneuze verwijdingen veranderd kunnen zijn. Bovendien vallen op: groepjes kleine ronde cellen, lijkende op lymphocyten, te zamen met talrijke arteriolen, die volgens Lathrop waarschijnlijk als gevolg van het verdwijnen van het parenchym ontstaan zijn. Plasmacellen en histiocyten ziet men weinig (Kluge²). Tusschen de bindweefselstrengen liggen, als gevolg van vicarieerende hypertrophie, enorm uitgezette tubuli met laag cubisch epitheel, dat meestal sterk afgeplat is. In het lumen der nierkanaaltjes vindt men een eiwithoudend vocht, soms cylinders en verder celresten. Deze groote geslingerde tubuli met ten deele gezwollen en ten deele gedesquameerde epitheelcellen, welke zich slecht laten kleuren, doen wel eens denken aan een adenoom of, zoo zij gevuld zijn met een op colloïd gelijkende substantie, aan schildklierweefsel. In de tubuli kunnen verder ook lymphocyten en leucocyten zitten (Kluge) of kalkophooping (Smith en Goldman³, Lightwood⁴).

De meeste glomeruli in de oppervlakkige schorslagen zijn grootendeels gescleroseerd, hyaline gedegeneerd en liggen dicht

¹ La Presse Méd. 1937. ² Virchow's Archiv f. pathol. Anat. 1937.

³ Amer. J. o. Dis. o. Childr. 1934. ⁴ Proc. Roy. Soc. Med. 1933.

bij elkaar. Naast glomeruli van normale grootte, ziet men ook abnormaal groote en kleine, welke vaak door concentrische lagen bindweefsel omgeven zijn. De glomeruluslissen, eveneens verdikt door bindweefsel, hebben vergroeiingen met kapsels van Bowman, welke ook zelf verdikt en fibreus zijn. De spleetvormige ruimte van de kapsel is ook soms verwijld. Sansine en Lombart¹ hebben in het stadium, vóórdat de glomeruli totaal gescleroseerd zijn, halvemaanvormige bindweefselhaardjes waargenomen.

Barber heeft in 8 gevallen de wanden der arteriolen iets verdikt gevonden. De verwijde arteriae arciformes hadden eveneens verdikte wanden. Arteriosclerotische veranderingen van de arteriën en arteriolen vermeldt Evans². Ook Jammet heeft sterke veranderingen aan de arteriolen gezien, met verdikkingen van adventitia en media (Platt en Owen³) en soms met proliferatie van het endotheel. Endarteriitis obliterans en periarteriitis worden beschreven door Jacob en Durand⁴. Apert en Foubert daarentegen ontkennen het bestaan van een vaatlaesie evenals Barber, die het ontbreken van secundaire vaatveranderingen juist zoo typisch voor den renalen dwerggroei vindt.

Ook in het niermerg wordt een sterk vezelige woekering van het interstitium waargenomen (Kluge). Deze bindweefselvermeerdering kan op de grens van schors en merg als een scherpe lijn van bindweefsel imponeeren.

De cysten, welke nu en dan zijn aangetroffen, worden door de meesten beschouwd als te zijn ontstaan door verwijding van de tubuli en verdienen volgens hen de benaming „congenitaal” niet. Brockman⁵ is één van de weinigen, die zuiver congenitale cystennieren heeft beschreven. Lathrop heeft melding gemaakt van vetophooping.

Afvoerende urinenwegen. De wand van het nierbekken kan verdikt zijn (Shelling en Remsen, Meier en Thoenes). Het bekkenepitheel is vaak gedesquameerd (Kluge). De kelken zijn in plaats van met tweerijig cylinderepitheel met meerlagig epitheel bekleed, dat vooral in de bovenste lagen sterk afgeplat is en aan echt plaatepitheel herinnert. Het epitheel kan ook door de ontsteking geheel verdwenen zijn

¹ Revue franç. de Péd. 1935. ² Quart. J. o. Med. 1922. ³ Lancet 1934. ⁴ Gaz. d. Hôp. 1922. ⁵ Brit. J. o. Surg. 1926-27.

(Shelling en Remsen). Onder het epitheel bevinden zich infiltraties van mononucleaire zwerfcellen (Lathrop¹) of alleen lymphocyten zonder leucocyten.

Over het algemeen worden de ureteren hypertrophisch aangetroffen. De mucosa kan door ontsteking verloren zijn gegaan, terwijl meestal celinfiltratie voorhanden is (Shelling en Remsen). Ook de blaas kan sterk hypertrophisch zijn (Ellis). In het geval van Smyth en Goldman kwamen in de kleine arteries van den wand verkalkingen voor.

Al naar gelang van de gevonden histologische veranderingen, die, niettegenstaande de kleine verschillen, toch aan de onderscheidene auteurs reden genoeg geven, telkens den nadruk te leggen op het meest karakteristieke van het histologische beeld, wordt nu eens de diagnose gesteld op chronische interstitieele nephritis, dan weer op glomerulonephritische of pyelonephritische schrompelnier. De diagnose wordt ten eerste bemoeilijkt door het feit, dat de eerste veranderingen van deze chronische nierontsteking histologisch welhaast onmogelijk te achterhalen zijn. (Ellis en Evans²). „So verschiedenartig die Aetiologie der Nierenerkrankung bei renalem Zwergwuchs angegeben wird“, zegt Welz³ echter bemoedigend, „so einheitlich ist der pathologisch-anatomische Befund an den Nieren, von einigen wenigen Ausnahmen abgesehen.“

De verschillende onderzoekers zijn dan tenslotte tot onderstaande groepeerings gekomen.

1. *Chronische interstitieele nephritis*. Deze naam wordt door de meesten gebezigd, in de meening dat daarmee het nierbeeld het best benaderd wordt. Ashcroft⁴, Hamperl en Wallis⁵ beschouwen dezen vorm van nephritis zelfs als pathognomonisch voor renalen dwerggroei. Zij verklaren dit nader door te zeggen, dat de zich gelijkmatig over het geheele orgaan uitbreidende bindweefselvermeerdering kenmerkend voor het histologische beeld is. De zeer sterke fibrose en de kleincellige infiltratie hebben tot de benaming: chronische *interstitieele* nephritis geleid. Beter is het volgens Evans⁶ echter alleen te spreken van *chronische nephritis*, daar alle nierelementen, het parenchym inbegrepen, zijn aangedaan.

¹ Arch. o. Int. Med. 1926. ² Quart. J. o. Med. 1933. ³ Virchow's Archiv f. pathol. Anat. 1937. ⁴ J. o. Bone a. Joint Surg. 1926. ⁵ Virchow's Arch. f. pathol. Anat. 1933. ⁶ Quart. J. o. Med. 1922.

2. *Glomerulonephritische schrompelnier*. Deze benaming willen Hamperl en Wallis alleen aanwenden, als er ook aan de glomeruli ontstekingsverschijnselen te zien zijn.
3. *Pyelonephritische schrompelnier*. Kluge's geval pleit voor de diagnose pyelonephritische (hydronephrotische) schrompelnier, waarbij de duidelijke nierbekken-veranderingen door telkens recidiveerende en ascendeerende etterige infecties worden teweeggebracht (Shelling en Remsen¹, De Toni², Loeschke³). Deze vorm van schrompelnier komt, wat veelvuldigheid betreft, dadelijk na de „chronische interstitieele nephritis”. Beide nieren zijn bij deze afwijking in hooge mate geschrompeld. De oppervlakte is onregelmatig hobbelig en toont onregelmatige intrekkingen, waartusschen groote „hyperplastische” gedeelten. Het nierparenchym is eveneens, maar op onregelmatige wijze, geschrompeld, terwijl het pyelumepitheel wat verdikt lijkt. Dit beeld past, ook volgens Stämmler (geciteerd door Kluge), in het kader van de pyelonephritische schrompelnier. Microscopisch worden verder nog gevonden woekeringen van het epitheel van het nierbekken en metaplasieën, die zich vooral in de kelken bevinden, daar dus, waar de ontstekingsprocessen van oudsten datum zijn. Resten van een voorafgegane chronische interstitieele nephritis heeft Kluge hierbij nooit gevonden.
4. *Nieren met vaatveranderingen*. Watson-Wemys⁴ heeft een geval medegedeeld, waarbij vaatveranderingen in de nieren werden aangetroffen en waaraan hij de volgende beschouwingen heeft vastgeknoopt. Terwijl de kleine bloedvaten een verdikte intima en media toonden, waren de grootere meer atheromateus veranderd. Deze afwijkingen, gevoegd bij de sterke interstitieele fibrose en de glomerulaire en tubulaire veranderingen, gaven aan het geheel het uiterlijk van een „arteriosclerotic kidney”. De actieve ontstekingsveranderingen weerhouden Evans⁵ evenwel om de primaire oorzaak in arteriosclerose te zoeken. Volgens hem is het waarschijnlijker, dat er één agens is, dat tegelijkertijd op parenchym en vaten kan inwerken.

Het geval van Jacob en Durand⁶, vergezeld van

¹ Bull. Johns Hopkins Hosp. 1935. ² Acta Paediatr. 1933. ³ Jahrb. f. Kinderh. 1934. ⁴ Edinb. M. J. 1922. ⁵ Quart. J. o. Med. 1922. ⁶ Gaz. d. Hôp. 1921.

endarteriitis en periarteriitis, herinnert volgens hen in vele opzichten aan de zoogenaamde „*néphrite par aplasie*” van L a n c e r e a u x. De endarteriitis leidt tot een sterke vernauwing en zelfs tot obliteratie der vaten, terwijl uitgebreide fibrose de secernerende elementen dichtdrukt.

5. *Nephrose*. Op blz. 14 hebben wij reeds gewag gemaakt van de „nephrotisch-glykosurischer Zwergwuchs mit hypophosphataemischer Rachitis” (F a n c o n i ¹), die zich van het gewone beeld onderscheidt door het voorhanden zijn van een nephrose, gekenmerkt door groote nieren met degeneratie van het epitheel der tubuli. Ook een zoogenaamde „Glomerulonephritis mit nephrotischem Einschlag”, is, hoewel uiterst zelden, wel eens waargenomen (J a m m e t ²).

Uit bovenstaande opsomming der verschillende vormen van de pathologische nierafwijkingen blijkt, dat van een bepaald pathognomonisch beeld geen sprake kan zijn. In tegenstelling met H a m p e r l en W a l l i s sluiten wij ons dan ook aan bij de woorden van J a m m e t : „si tous les auteurs sont d'accord pour admettre la part prépondérante des lésions scléreuses interstitielles, beaucoup ont décrit des lésions associées, glomerulaires, tubulaires ou vasculaires, dans des cas de nanisme ou de rachitisme rénal indiscutables”.

1. AFWIJKINGEN IN ANDERE ORGANEN.

De organen buiten het uropoiëtische apparaat toonen in den regel weinig afwijkingen. Wij zullen hier de abnormale toestanden, die nu en dan bij de secties voor den dag zijn gekomen, opsommen.

De lever. In het geval van L a n g m e a d en O r r bestond er parenchymateuze degeneratie, in die van J a c o b en D u r a n d, H a m p e r l en W a l l i s en E l l i s vettige ont-aarding, terwijl W a t s o n - W e m y s s vettige vacuolisatie in de perifere gedeelten van de lobben vond.

De milt. Op verkalkingen van de miltarterie en haar vertakkingen wordt door S h e l l i n g en R e m s e n en S m y t h

¹ Dts. Med. Ws. 1936. ² Thèse de Paris. 1936.

en Goldman opmerkzaam gemaakt. Naast deze afwijking, welke ook in de pulpa-vaten kan voorkomen (Platt-Owen), worden nog hyaline veranderingen in de arteriolenwanden of atheromateuze ontaarding in de grootere vaten door Watson-Wemyss vermeld. Tenslotte hebben Platt en Owen het voorkomen van drie oude infarcten in de milt beschreven.

Het spijsverteringskanaal. De eenige afwijking, die inderdaad zeldzaam genoemd moet worden, is gepubliceerd door Smyth en Goldman. Deze hebben in de slijmklieren, arteriën en arteriolen van fundus en pylorus van den maag calciumafzettingen gevonden. Sheldon¹, heeft op talrijke kleine onregelmatig gevormde ulcera in de dunne darmen gewezen.

De longen. Deze organen doen meestal niet mee, hoewel een enkele maal bij obductie wel eens oedeem in de alveolen gevonden wordt (Hamperlen Wallis, Platt en Owen) of vocht in de pleuraholte (Platt en Owen). Alleen Smyth en Goldman hebben calciumafzetting in de wanden der alveolen en der arteriolen opgemerkt.

Het bloedvaatstelsel. Het hart toont in den regel een matige linkszijdige hypertrophie zonder dilatatie; de rechter ventrikel is soms wel iets gedilateerd. Het myocard wordt in het geval van Ellis bleek genoemd. Röntgenologisch heeft Sheldon een gedilateerde aortaboog vastgesteld, hetgeen bij sectie niet is bevestigd. De media heeft zich waarschijnlijk in rigor mortis gecontraheerd. Er bestond een lichte graad van hypertrophie van de media. Andere afwijkingen waren vettige ontaarding en sclerose resp. van de aorta en van de a. radialis; deze laatste was tevens verdikt. Een nauwe aorta, zooals die indertijd door Poillot en anderen (geciteerd door Jacob en Durand²) bij chronische „néphrite artérielle” van kinderen is beschreven, zijn wij nergens in de literatuur in verband met den renalen dwerggroei tegengekomen.

Kalkinfiltraties in vaatwanden hebben vele schrijvers opgemerkt. Shelling en Remsen hebben verkalkingen gevonden in de vaten van milt en pancreas en ook nog, hoewel in geringere mate, in de mesenteriale arteriën en haar takken. Ook in de nierarterie was vermoedelijk eenige kalkafzetting langs

¹ Brit. J. o. Childr. Dis. 1923. ² Gazette d. Hôp. 1921.

de lamina elastica interna. Verkalkte huidplekken in oksels en liezen zijn waargenomen door Platt en Owen, die tevens bij de middelgroote arteriën van de extremiteiten dezelfde afwijking hebben gevonden. Bij het geval van Smyth en Goldman heeft men den chemischen aard van deze „depôts” kunnen vaststellen. Deze gele metastatische haarden bleken te bestaan uit calciumphosphaat, dat behalve in de wanden van de aorta en van de aa. iliacae en verder in het myocard van den linker ventrikel en in den wand der coronairarteriën, ook nog in vele organen bleek te zijn verspreid (ribben, acromion, sternoclaviculairgewrichten, processus spinosi der wervels, metacarpus en phalangen, dura mater cerebri en tentorium cerebelli).

Het zenuwstelsel. Over het algemeen blijken de hersenen niet te zijn aangetast. Een licht hersenoedeem (Ellis, Meier en Thoenes¹) of bloedingen bij hypertensie (Guthrie², Evans³) worden als uitzonderingen vermeld. Een verhoogd ureumgehalte van de liquor cerebrospinalis, parallel verloopend met dat van het bloed, wordt sporadisch waargenomen. Het chloorgehalte bedraagt in het geval van Apert en Baillet: 8,2 Gram.

Wallis⁴ beschreef een idioten renalen dwerg met spastische paralyse en verlamming van den nervus opticus. Bij den zwaar erfelijk belasten patiënt van Foerster⁵ waren hersenwindingen en brug afgeplat, terwijl op den overgang van brug naar verlengde merg en in de grijze achterhoorns van het ruggemerg sclerotische plekken aangetroffen werden.

Endocrine klieren en geslachtsorganen. De epiphyse of het corpus pineale was in het geval van Langmead en Orr⁶ vermoedelijk iets vergroot, terwijl wat kalkconcrementen werden gezien door Hamperl en Wallis⁷. De meeste schrijvers echter vonden een normale epiphyse.

De hypophyse is ook meestal normaal. Dit neemt echter niet weg, dat somwijlen enkele veranderingen in de structuur gevonden worden, hetgeen in verband met de differentieele diagnose met diabetes insipidus zeker niet van belang ontbloomt is. Shelling en Remsen⁸ zagen in de voorkwab necrotische

¹ Amer. J. o. Dis. o. Childr. 1934. ² Rep. Soc. Dis. o. Childr. 1901.
³ Quart. J. o. Med. 1922. ⁴ Monats. f. Kinderh. 1935. ⁵ Jahrb. f. Kinderh. 1887. ⁶ Arch. o. Dis. in Childh. 1933. ⁷ Virchow's Archiv. f. pathol. Anat. 1933. ⁸ Bull. Johns Hopkins Hosp. 1935.

velden, zonder kenmerkende eigenschappen en zonder reactie van de cellen in de omgeving. Het tamelijk groote orgaan was overigens symmetrisch gebouwd. Ellis en Evans constateerden afwijkingen in den vorm van een cyste van 7 mM doorsnede, welke in het bovenste deel van de pars intermedia gelegen was. Jammet¹ vond ook een cyste, terwijl daarbij tevens een overwegen van de eosinophile cellen werd opgemerkt. Een hyperplasie van het orgaan zagen Jacob en Durand². De vaten waren hierbij uitgezet, terwijl de cellen neiging hadden tot vorming van acini met ophooping van colloïd. In het geval van Langmead en Orr was de hypophyse daarentegen zeer klein. In de buurt van de verbindingsplaats van het infundibulum met den bodem van den derden ventrikel was een kleine ronde massa ter grootte van $0,8 \times 0,6 \times 0,8$ cM zichtbaar. Uit het microscopisch onderzoek bleek dit de achterkwab te zijn, die op de pars nervosa geleek. De sella turcica werd alleen door de voorkwab ingenomen. Het voorste gedeelte was uit chromophile cellen van beide typen, het achterste gedeelte uit chromophobe elementen samengesteld.

De schildklier. Een ontarding van de vaten met calciumafzetting wordt door Lightwood vermeld. Normaal groote follikels en normaal colloïd worden beschreven door Shelling en Remsen. Bij den patiënt van Langmead en Orr was er veel colloïd.

De bijschildkliertjes. Deze hebben in het geval van Shelling en Remsen de volgende typische kenmerken. Opvallend is het normale uiterlijk der cellen, die verder heel dicht op elkaar zijn gelegen. Van deze cellen kunnen 3 bepaalde typen onderscheiden worden: de eerste soort zijn voorzien van een bleek gekleurd cytoplasma; het tweede type heeft het zelfde karakter als het eerste, met dit verschil, dat zij tot eosine een zekere affiniteit bezitten; de derde soort cellen lijken op de andere, maar toonen een duidelijke klierstructuur. Op grond van het histologisch beeld is hier sprake van een hyperplasie en wel in dien zin, dat de vermeerdering meer op rekening komt van het aantal dan van de grootte der cellen (Kluge). Abnormaal weefsel is nergens waar te nemen. De vergrooting betreft alle 4 organen en is reeds macroscopisch te zien; zij zijn op symmetrische plaatsen gelegen en hebben den normalen vorm. De grootste

¹ Thèse de Paris. 1936. ² Gaz. d. Hôp. 1921.

heeft de afmetingen: $1\frac{1}{2} \times 1 \times 1$ cM. De grootste lengte is 1,9 cM.

Smyth en Goldman vonden bij hun patiënt 5 kliertjes, die alle een diffuse hyperplasie toonden. Bij histologisch onderzoek zagen zij voornamelijk goed gevormde hoofdcellen, waaronder enkele groepjes eosinophile. Ook met het bloote oog was de vergroting duidelijk op te merken. De grootste had afmetingen van $1,4 \times 0,7 \times 0,7$ cM.

Langmead en Orr zijn de eersten, die bij renalen dwerggroei een vergroting van de bijschildkliertjes hebben gevonden. Het vraagstuk van de gestoorde kalkstofwisseling, welke bij den renalen dwerggroei inderdaad schijnt voor te komen, getuige de veranderde calcium- en phosphorwaarden in het bloed, is daarmee echter nog geenszins opgelost (zie blz. 58: „hyperparathyreoidie“). Langmead en Orr zagen alle 4 kliertjes in volumen toegenomen. De grootste hiervan mat $0,8 \times 1,5 \times 0,4$ cM. Bij het histologisch onderzoek kunnen deze bijschildkliertjes vergeleken worden met die, welke bij talrijke gevallen van „ostitis fibrosa“ gevonden worden. De kleine polygonale cellen zijn acineus gegroepeerd, terwijl zij door strengen fibreus weefsel gescheiden worden. Het geheel vertegenwoordigt, volgens de schrijvers, vermoedelijk een functioneele hyperplasie. Vogt¹ spreekt, naar aanleiding van zijn geval, het bestaan van een adenoom uitdrukkelijk tegen.

De thymus. Hoewel meestal normaal van vorm en grootte, zijn er toch bij enkele gevallen afwijkingen van de thymus gevonden.

Bij het 11-jarig kind, door Hamperl en Wallis beschreven, werden verbrede septa, bestaande uit grofvezelig bindweefsel gevonden. Het parenchym was gereduceerd. Dit beeld zou voor het „Jünglingstype“ (zie Schmink²) kunnen doorgaan en op een zeker involutieproces kunnen wijzen. De lichaampjes van Hassall worden in het geval van Kluge, waarbij het patiëntje denzelfden leeftijd had, gemist. Smyth en Goldman vonden eveneens een involutie van de klier, terwijl de lichaampjes van Hassall echter vergroot en in aantal vermeerderd voorkwamen. Het lymfoïd weefsel daarentegen was verminderd. Verkalkingen van enkele dezer lichaampjes werden door Shelling en Remsen waargenomen.

¹ Amer. Journ. o. Roentgen. a. Radium Ther. 1933. ² Handbuch d. spez. pathol. Anat. u. Histol. 1926.

De bijnieren. Noch macro-, noch microscopisch worden — op enkele uitzonderingen na — bij renalen dwerggroei afwijkingen in deze organen aangetroffen (A p e r t).

De rechter bijnier was in het geval van W a t s o n-W e m y s s duidelijk vergroot. Zoowel links als rechts toonden de organen haemorrhagische plekken in de schors. Enkele andere gevallen van hypertrophie of hyperplasie zijn beschreven door P a t e r s o n, L i g h t w o o d, E v a n s en L a n g m e a d en O r r. De laatsten zagen een overmaat van lipoiden in de buitenste schorsdeelen, terwijl het merg uit groote cellen met donker gekleurde kernen was samengesteld. De bijnierhyperplasie, die door E v a n s beschreven is, ging gepaard met adenomateuze woekeringen van de schors. De aanwezigheid van adenomata wordt eveneens door V o g t bericht.

L i g h t w o o d noteerde een belangrijke diffuse hyperplasie van beide organen, die samen grooter waren dan de geschrompelde nieren. Microscopisch zag hij een gelijkmatige vermeerdering van alle lagen van de schors en sporadisch een vermeerdering van de grootte van de samenstellende cellen. Hiernaast constateerde hij een vergrooten lipoidinhoud met degeneratieve teekenen, maar geen vermeerdering van mergelementen. Deze bijnierafwijkingen, welke dit geval van vermoedelijken renalen dwerggroei compliceeren, waren klinisch te herkennen aan een spoor van hirsutisme en een typisch subcutaan vetweefsel, dat op „beefsnet” lijkt.

Andere afwijkingen van de bijnieren, die in de literatuur nog vermeld worden, zijn: cholesteatose (K l u g e) en hyaline degeneratie in de media der kleine vaten, terwijl de grootere vaten atheromateus ontaard zijn (W a t s o n-W e m y s s).

De pancreas. Noch het exo- noch het endocrine deel van dit orgaan toont meestal ziekelijke afwijkingen (H a m p e r l en W a l l i s¹). Vaatveranderingen zijn enkele malen beschreven; deze hebben dan het karakter van hyaline degeneratie van de media, atheromateuze ontaarding der grootere vaten (W a t s o n-W e m y s s²), of verkalkingen in den wand der arteriën (S h e l l i n g en R e m s e n³, S m y t h en G o l d m a n⁴).

De ovaria. Terwijl H a m p e r l en W a l l i s bij een 11-jarig meisje in de schors van den eierstok veel primairfollikels

¹ Virchow's Archiv f. pathol. Anat. 1933. ² Edinb. M. J. 1922.

³ Bull. Johns Hopkins Hosp. 1935. ⁴ Amer. J. o. Dis. o. Childr. 1934.

ontdekten, beschreven Ellis en Evans¹ bij een 17-jarig meisje „kleine ovaria zonder litteekens”, terwijl bij een meisje van 14½ jaar, geciteerd door J a m m e t, „kleine, gladde organen zonder follikels, maar voorzien van kleine cysten” werden gevonden. J a m m e t zelf vond bij een harer patiënten, die 17 jaar was, kleine, maar histologisch normale ovaria.

De uterus. Dit orgaan is vaak, volgens Evans, van het kleine infantiele type. Bij het zeventienjarige meisje, door J a m m e t aangehaald, sprak zij van „utérus minuscule”.

De testes. Deze organen zijn volgens Jacob en Durand² klein en toonen volgens Ellis en Evans, Shelling en Remsen geen microscopische afwijkingen. De spermatogenese is òf zeer onvoldoende, terwijl interstitieele cellen maar sporadisch blijken voor te komen (Langmead en Orr), òf ontbreekt geheel (Jacob en Durand). In de meeste gevallen wordt van de testes geen gewag gemaakt, hetzij doordat er bij de sectie niet op was gelet, hetzij doordat er om velerlei redenen geen obductie was verricht.

Volgens Smyth en Goldman, Shelling en Remsen zouden de zaadblaasjes en de prostaat geen veranderingen toonen.

m. DIFFERENTIEELE DIAGNOSE.

Zooals uit de voorgaande bladzijden blijkt, waarin we het ziektebeeld zoo volledig mogelijk probeerden weer te geven, zou men voor het stellen van de diagnose de aandacht niet alleen moeten vestigen op den dwerggroei, maar ook op de skeletafwijkingen en op de niersymptomen. Omgekeerd mag men aannemen, dat de afwezigheid van een nierlaesie, het optreden van de puberteit, het voortgaan van den lichaamsgroei en de genezing van de botafwijkingen tegen de diagnose renale rachitis pleit, zooals J a m m e t dat uitdrukkelijk naar voren heeft gebracht.

Wij zullen echter hier niet verder op de diagnose ingaan en alleen aandacht vragen voor de differentieele diagnose, die wij in twee rubrieken zullen onderbrengen: de differentieele diagnose van den dwerggroei eenerzijds en die van de skeletafwijkingen anderzijds.

¹ Quart. J. o. Med. 1933. ² Gaz. d. Hôp. 1921.

Differentieele diagnose van den dwerggroei.

Achtereenvolgens zullen we de verschillende dwergtypes bespreken, die hierbij in aanmerking komen.

Het infantilisme van Lorain. De algemeene indruk is, dat de renale dwerg harmonieus gebouwd is. In dit opzicht is er veel overeenkomst met het infantilisme van Lorain. Volgens Jammet kan men beter spreken van „nanisme” van Lorain. Het uiterlijk is dat van een kind, dat tenger en fragiel is, maar overigens normaal van bouw (Nobécourt en Kaplan¹). Volgens Gorter² is de lichaamsbouw niet die van een puer maar van een adolescens. Ook de sexuele rijpheid blijft vaak geheel uit of komt slechts ten deele door. De aetiologie van dit „nanisme, dit essentieel” is nog in duisternis gehuld. In het boek van Gorter vinden wij hierover het volgende: „Men schrijft ze (de oorzaak) wel eens toe aan de nauwe arteriën en het kleine hart, dat men bij dit type vindt; — aan den anderen kant wordt tegenwoordig echter meer een hypophyse-aandoening aangenomen”. Hiermede wordt dus een brug geslagen naar een stoornis in de endocrine klieren, die, zooals bekend, tot het ontstaan van zoovele dwergtypes aanleiding kan geven. Dit infantilisme laat zich overigens gemakkelijk onderscheiden van den renalen dwerggroei. Botafwijkingen, niersymptomen, polyurie, dorst, etc. ontbreken hier namelijk ten eenenmale.

Primordiale dwerggroei (Hansemann³). Hieronder wordt verstaan een primair verkleinde aanleg, die reeds in het kleine formaat van den zuigeling tot uiting komt, en die, hoewel regelmatig van lichaamsbouw, klein blijft. Verder is alles ongeveer normaal, zoowel wat betreft de psyche en de secundaire geslachtskenmerken als het skelet en den levensduur. Rössle⁴).

Infantilistische dwerggroei. Deze is gekenmerkt door een algemeene ontwikkelingsstoornis, waarbij groei- en rijpingsproces tegelijkertijd worden beïnvloed. De epiphysair-schijven blijven open, zoodat latere groei nog mogelijk is. De patiënten zien er uit als oude mannetjes, in tegenstelling met het kinderlijke gezicht van den primordiale dwerg. De kinderlijke psyche en het ontbreken van de secundaire geslachtskenmerken beheerschen dit ziektebeeld. Rössle⁴ noemt deze aandoening

¹ *Traité d. Méd. d. Enf.* deel 1, 1934. ² *Kindergeneesk.* 2e deel. 1930. ³ Rössle's *Wachstum und Altern.* 1923. ⁴ *idem.*

een dysgenitale dwerggroei. De leden der bekende Liliputters-troepen bestaan hoofdzakelijk uit deze dwergen.

Sexogene dwerggroei. Deze zou in bepaalde gevallen eveneens bij de differentieele diagnose in aanmerking kunnen komen (Welz). Van den infantilistischen dwerggroei onderscheidt zich de sexogene doordat de oorzaak van den laatsten primair in de zieke geslachtsorganen gelegen is. Door Rössle¹ wordt deze toestand als een dysgenitalisme opgevat.

Hypophysaire dwerggroei. Wegens de begeleidende polydipsie en polyurie hebben de oudere klinici reeds aan de diagnose „renale dwerggroei” getwijfeld, zooals dit zoo treffend tot uiting komt in de „Fehldiagnose” van Miller², Barber³ en Apert en Baillet⁴ of in de discussie van Parkes Weber naar aanleiding van een patiënt van Fletcher⁵. Het is inderdaad in sommige gevallen, waarbij de stoornis van de nierfunctie volkomen latent is gebleven, uitermate moeilijk om met zekerheid de diagnose vast te stellen. Dit blijkt onder andere uit het geval van de Lange⁶, die haar casus noemt: „pseudodiabetes insipidus”. Evans⁷ sprak van „chronic nephritis simulating diabetes insipidus”.

Enkele verschilpunten tusschen den renalen dwerggroei en den hypophysairen mogen hier onder de aandacht gebracht worden.

a. Het infantilisme bij de hypophysaire dwergen is wel duidelijk, zegt Welz⁸, maar zeer wisselend. Miller en Parsons⁹ en Parkes Weber¹⁰ wijzen er met nadruk op, dat de graad van infantilisme (bedoeld wordt „dwerggroei”) inderdaad bij deze hypophyse-aandoening minder opvalt, ofschoon toch ook belangrijke verkortingen schijnen voor te komen (zie Nobécourt en Kaplan). Het lichaam is verder niet zóó harmonieus gebouwd als bij den renalen dwerg. De schedel is te groot voor de lichaamslengte. De ledematen zijn in verhouding tot het bovenlichaam kort. De psyche is in den regel normaal. Het intellect is afhankelijk van den graad van de beschadiging der hypophyse. De puberteit kan ongestoord zijn, ofschoon in den regel de sexuele ontwikkeling geremd is.

¹ Wachstum u. Altern. 1923. ² Proc. Roy. Soc. Med. 1911. ³ Lancet 1920. ⁴ Arch. d. Méd. d. Enf. 1932. ⁵ Proc. Roy. Soc. Med. 1919-1920. ⁶ Ned. T. v. Gen. 1933. ⁷ Proc. Roy. Soc. Med. 1923-24. ⁸ Renaler Zwergwuchs. 1936. ⁹ Brit. J. Childr. Dis. 1912. ¹⁰ Discussion Fletcher, Proc. Roy. Soc. Med. 1919-20.

b. Er bestaat geen misvorming, noch zijn er botaandoeningen bij den hypophysairen dwerg (P a r k e s W e b e r). De verbeening correspondeert evenwel met de lichaamslengte, dat wil zeggen, er is een vertraging „par rapport à son âge” (N o b é c o u r t e n K a p l a n¹). De epiphysairlijnen kunnen lang open blijven (W e l z).

c. Er bestaan bij den hypophysairen dwerg symptomen, die wijzen op een laesie in de streek van de hypophyse: obesitas of adiposogenitaal syndroom, glycosurie en diabetes insipidus. Anatomisch vindt men adamantinomen of cysten in de buurt van het „zakje van Rathke” (C u s h i n g: geciteerd door N o b é c o u r t e n K a p l a n), die de voorkwab van de hypophyse comprimeeren of beschadigen. Bij aanwezigheid van deze tumoren komen hoofdpijnen en bitemporale hemianopsie voor, terwijl röntgenologisch een abnormaal beeld van de sella turcica kan worden waargenomen.

d. Klinisch ontbreken bij den hypophysairen dwerg de symptomen, die wijzen op een organische nieraandoening (nierfunctieproeven, albuminurie, reststikstofgehalte in het bloedserum etc.). Toch is de differentieele diagnose met den renalen dwerggroei moeilijk. In 50% der gevallen van diabetes insipidus komt namelijk een spoortje eiwit voor (R o w n t r e e: geciteerd door H e e r e s e n K o s t e r). Verder hebben wij reeds gewezen op de polydipsie en polyurie, die zoowel bij den renalen dwerggroei als bij diabetes insipidus een hoogen graad bereiken kunnen. De hyperchlooraemisch-hypochloorurische vormen van diabetes insipidus van V e i l reageeren, in tegenstelling met den renalen dwerggroei, wèl op pituitrine-injecties (d e L a n g e), dat wil zeggen: de polyurie vermindert; het soortelijk gewicht der urine neemt toe: het NaCl-gehalte daarvan stijgt, terwijl dat van het bloed daalt (zie onder anderen v a n S c h o o n h o v e n v a n B e u r d e n²).

Thyreogene dwerggroei. Deze dwerg heeft een typisch uiterlijk, vooral de congenitale myxoedemateuze dwerg, bij aangeboren athyreoidie. Zijn dik pafferig gezicht, de droge en koude huid, de schilferende droge haren en de psychische en physische achterlijkheid zijn voor deze soort dwerggroei karakteristiek. De beengroei is vertraagd en de verbeeningkernen van

¹ Traité de Méd. d. Enf. 1934. ² Diss. Utrecht 1937.

hand- en voetwortels laten op zich wachten. Andere skeletafwijkingen, zooals scoliose, worden door Chipault (geciteerd door J a m m e t) vermeld. A p e r t noemt coxa vara, osteochondritis en epiphysiolisis. Op de korthed der ledematen in verhouding tot den romp en op het volumineuze lichaam wordt nog gewezen door Nobécourt en Kaplan. Een disharmonie valt niet te ontkennen. De tweede dentitie is sterk gestoord. Naast vertraagde eruptie komt onregelmatige implantatie voor, terwijl de tandelementen gemakkelijk tot caries kunnen vervallen. Het basaalmetabolisme bij deze kinderen is duidelijk verlaagd.

Bereiken zij de puberteit, dan zal zich een infantilisme openbaren dat bekend staat als het „type Brissaud”. Zoowel de secundaire als primaire geslachtskenmerken blijven dan in ontwikkeling achter. De epiphysairlijnen worden pas laat gesloten.

Bij het endemische cretinisme, waarbij anatomisch altijd een schildklier, hoewel atropisch (de Quervain¹, de Quervain en Wegelin²) gevonden wordt, geldt het bovenstaande in groote trekken, met dit onderscheid, dat wij hierbij te maken hebben met een *endemische* thyreopathie, die aan de krop-endemie gebonden is. Verder is er niet altijd myxoedeem aanwezig en kunnen de geslachtsorganen normaal ontwikkeld zijn.

Veel minder sterk uitgesproken is de dwerggroei bij die toestanden, waarbij de schildklier te weinig functioneert, de zogenaamde hypothyreoidie. Alleen als deze stoornis heel vroeg begint, bijvoorbeeld de eerste levensjaren, kan de lichaamsontwikkeling belangrijk achter blijven (Nobécourt en Kaplan). Ook hier wijst het basaalmetabolisme op een thyreogene oorzaak. De andere afwijkingen, die ook bij myxoedeem gevonden worden, komen hier eveneens voor, hoewel minder intensief. De sexuele kenmerken verschijnen later, de uitwendige genitaliën blijven klein; oligo- of amenorrhoe treden op.

Ten slotte kunnen allerlei *chronische aandoeningen* van de longen, van het bloedvaatstelsel (de bekendste is wel de aangeboren mitraalstenose), van het spijsverteringskanaal (Gee-Herter's coeliac disease, waarbij niet alleen een gestoorde vetresorptie, maar ook röntgenologisch waarneembare botafwijkingen: atrophische type van Parsons³), van

¹ Spez. Chirurg. Diagnostik. 1931. ² „Der endemische Kretinismus”. 1936. ³ Arch. o. Dis. in Childh. 1927.

lever (cirrhose biliaire), van de milt (malaria volgens L a n c é - r e a u x: geciteerd door N o b é c o u r t e n K a p l a n), alle eveneens van een remming in den lengtegroei vergezeld gaan. De T o n i vermeldde een geval van F a n c o n i, die diabetes renalis te zamen aantrof met een gebrekkige ontwikkeling van het lichaam.

Daar eveneens glycosurie in het klinische beeld voorkomt en renale diabetes van albuminurie vergezeld kan gaan (H o o r n - s t r a ¹) is het belangrijk het ureum-, calcium- en phosphorgehalte van het bloed te bepalen en röntgenphoto's te maken, om beide ziektebeelden van elkander te kunnen scheiden.

Ook bij diabetes mellitus wordt in zeldzame gevallen een klein postuur geconstateerd (N o b é c o u r t e n K a p l a n ²). Chronische infectieziekten en etteringen leiden eveneens in bepaalde gevallen tot groeistoornissen. Tuberculose en lues worden in dit opzicht allereerst genoemd.

De dyscerebrale dwerggroei, aldus door R ö s s l e ³ genoemd, wordt door W e l z bij de differentieele diagnose in aanmerking genomen. Deze groeistoornis komt voor bij microcephalie en bij foetale of zeer vroeg optredende encephalitis. De hersenafwijking zou hierbij primair zijn. De anamnese en het verdere lichaamsonderzoek wijzen vanzelf de goede richting aan.

Differentieele diagnose van de botafwijkingen.

Rachitis. In de eerste plaats moet de echte rachitische dwerg onderscheiden worden. Bij rachitis komt namelijk reductie van de lichaamslengte voor tengevolge van misvormingen, die in wervelkolom en onderste ledematen zetelen. Deze afwijkingen zijn echter karakteristiek genoeg om ze niet met andere vormen te verwarren. Anders is het geval, als er inderdaad een zekere groeistoornis bestaat, die evenwel geen dermate hoogen graad als bij den renalen dwerg bereikt. Het blijft daarom raadzaam om in gevallen van rachitis tarda met dwerggroei of met infantilisme zorgvuldig naar nierafwijkingen te zoeken. Bij de rachitis tarda treden ook nog dikwijls infantilistische kenteekenen op

¹ Maands. v. Kindergen. 1938. ² Traité d. Méd. d. Enf. 1934.
³ Wachstum und Altern. 1923.

(György¹; zie Tobler² en Fromme). Verder hebben wij er reeds op gewezen, dat bij rachitis gewoonlijk een hypophosphataemie voorkomt, terwijl het zoogenaamde calciumphosphaat quotiënt verhoogd is en de hypercalcaemie bijna altijd ontbreekt (Snapper, Linder en Vadas³). Ten overvloede memoreeren wij nog het feit, dat anti-rachitische middelen bij renale rachitis ten eenenmale falen.

Symptomatisch en röntgenologisch hebben zoowel de echte als de renale rachitis veel punten van overeenkomst; hiervoor verwijzen we naar de desbetreffende hoofdstukken over de röntgenologische en pathologisch-anatomische afwijkingen der botten.

Hyperparathyreoïdie. Niet alleen het samengaan van parathyreoïdtumoren met nieraandoeningen en cysten met reuscellen tumoren in de botten, zooals bij bepaalde gevallen van ostitis fibrosa generalisata van Recklinghausen, maar ook het voorkomen van vergroote bijschildkliertjes bij renalen dwerggroei met eigenaardige botveranderingen geeft nu en dan moeilijkheden voor het stellen der diagnose. Overigens verwijzen wij ook hiervoor naar blz. 58 en volgende over „hyperparathyreoïdie”. Op één ding willen wij nog wijzen: het ontbreken van elke epiphyse-verandering bij de hyperparathyreoïdie, en van de hypercalcaemie en hypophosphataemie bij de primaire hyperparathyreoïdie.

Osteomalacie. De verweeking der beenderen met misvormingen van de lange pijpbeenderen en van het bekken (Swart⁴) kan gelijkenis toonen met de osteomalacie. Maar voor de differentieele diagnose geeft de afwezigheid van een nieraandoening hier den doorslag.

De achondroplasie van Parrot (1878) of de chondrodystrophie van Dietrich is een der belangrijkste vormen van dwerggroei: één vierde van de dwergen zijn achondroplasten. Deze „ziekte” geeft voor de differentieele diagnose weinig moeilijkheden. De korte plumpe ledematen, die op de grens van dia- en epiphyse van de lange beenderen hoekige verkrommingen toonen, vormen een treffende tegenstelling met den normalen romp en den grooten schedel. Typisch zijn de afwijkingen aan de handen: er is

¹ Jahrb. f. Kinderh. 1928. ² Verhandl. Deutsch. Ges. f. Kinderh. Karlsruhe, 1911. ³ Lancet. 1931. ⁴ J. o. Bone a. Joint Surg, 1930.

weinig verschil in de lengte der vingers (zie Gorter's boek). Bij de achondroplasie zijn feitelijk alle gewrichten van het lichaam in hun ontwikkeling gestoord (Bauer¹).

De osteogenesis imperfecta van Vrolik (1845) of de „dysplasie periostale” van Porak en Durante (1894) is zeldzamer dan de achondroplasie. Ook bij deze „ziekte” treedt een verminderde lichaamslengte op, maar de micromelie komt niet zoo regelmatig voor als bij de achondroplasie. De periostale ossificatie zou hier, in tegenstelling met de achondroplasie, gestoord zijn. Volgens anderen ligt de oorzaak in de collagene fibrillen, die in de beenlamellen niet zoo talrijk en dunner als normaal voorkomen (Clément²), terwijl de verkalking zelf niets te wenschen overlaat. Alle weefsels van mesenchymalen oorsprong zijn aangedaan. (Bauer¹).

De fragilitas ossium of osteopsathyrosis, tegenwoordig meer bekend onder den naam ziekte van Lobstein, met verkrommingen en multipele fracturen van de breekbare, osteoporotische botten en opvallend blauwe sclerae, geeft voor het herkennen van deze erfelijke aandoening geen moeilijkheden (Clément).

De ziekte van Gaucher kan soms gepaard gaan met een sterken dwerggroei of met infantilisme (Jammet). Het röntgenbeeld van de dijbeenschachten, bestaande uit een fleschvormige zwelling van het onderste deel, en een veranderde structuur van de mergsubstantie, terwijl tevens arrosie van de corticalis gezien wordt, is volgens Snapper karakteristiek voor deze aandoening. De hepatomegalie, de meestal sterke miltzwelling en het constateeren van cellen van Gaucher uit milt of lever geven den te volgen weg aan voor het stellen van de juiste diagnose.

n. EINDSTADIUM EN PROGNOSE.

Ofschoon de kinderen, merkwaardig genoeg, jaren lang een sterk verhoogd ureumgehalte van het bloed kunnen verdragen — Ellis³ vond bijvoorbeeld 5 jaar lang meer dan 1 Gram per Liter — komt toch betrekkelijk vroeg een einde aan het

¹ Monatsschr. f. Kinderh. 1935. ² La Presse Méd. 1937. ³ Lancet 1935.

jonge leven. Deze tolerantie schrijven Ellis en Evans¹ toe aan het feit, dat de arterieele hypertensie pleegt te ontbreken.

Over het algemeen wordt de meening gehuldigd, dat de prognose infaust is. Een uitzondering willen Apert en Bréhier² maken voor hun twee gevallen van „nanisme rénal fruste”, met geringe symptomen van den kant der nieren en afwezigheid van botafwijkingen; deze opvatting staat echter, voor zoover wij weten, geheel afzonderlijk en de waarneming was trouwens te kort van duur om haar met zekerheid te kunnen aanvaarden. De meeste patiëntjes sterven heel vroeg, namelijk óf in de eerste vijf levensjaren — hetgeen met een kleine minderheid het geval is — óf zij bereiken wel een hooger, maar zelden den volwassen leeftijd. Het is waarschijnlijk, aldus Jacob en Durand³, dat de nieren „à la limite de leur suffisance (Babès⁴), deviennent brusquement incapables de fournir l'effort supplémentaire qui leur est demandé par le travail de la puberté”. Hoogstens bereiken zij den ouderdom van 23 jaren (Barber⁵); slechts een enkele is 26 jaar geworden (Ellis en Evans⁶) en de patiënt van Meier en Thoenes⁷, die den 28-jarigen leeftijd bereikte, vormt een hooge uitzondering. De ziekte duurt meestal 5 à 6 jaren en slechts zeer zelden zoo lang als bij den patiënt van Sendrail⁸, die 12 jaren, nadat de groeistilstand voor het eerst werd opgemerkt, heeft geduurd. De hoogste sterfte vindt men in de periode van 10 tot 20 jaren, dus vóór en in de puberteit, wanneer ook de botafwijkingen het opvallendst zijn en het veelvuldigst worden aangetroffen. Omgekeerd kan men zeggen, dat het optreden van botafwijkingen prognostisch een ongunstige beteekenis heeft; de patiënten hebben dan hoogstens nog één à twee jaren te leven.

Korten tijd voor den dood daalt het calciumgehalte en stijgt het phosphorgehalte in het bloed nog meer, dan te voren het geval was (Barber⁹). De hyperphosphataemie gaat met een verhoogd ureumgehalte (De Wesselow¹⁰) gepaard. Hierover zegt Barber¹¹ het volgende: „the blood urea is a better guide, figures of 200 or 300 mGr per cent forecasting a short course”.

¹ Quart. J. o. Med. 1933. ² Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris. 1934.

³ Gaz. d. Hôp. 1921. ⁴ La Semaine Méd. 1905. ⁵ Guy's Hosp. Rep. 1926. ⁶ ibid. ⁷ Zts. f. Klin. Med. 1935. ⁸ Arch. d. Méd. d. Enf. 1933. ⁹ Guy's Hosp. Rep. 1933. ¹⁰ Quart. J. o. Med. 1923. ¹¹ Guy's Hosp. Rep. 1926.

Geconstateerd worden *sub finem vitae*: verhoogd reststikstofgehalte in het bloed, oedemen en soms convulsies of retinitis albuminurica. Een patiënte, het derde geval van *Paterson*¹, kreeg twee dagen voor den dood fijne tremores in de handen, en anurie in de laatste vier en twintig uur. De hoeveelheid eiwit in de urine is géén betrouwbare maatstaf voor de prognose. Onder verschijnselen van uraemie, vaak „stille” uraemie zonder convulsies, (*Hamperl en Wallis*²), en na een kortdurend coma treedt tenslotte de exitus op. Veel minder dan bij volwassenen komt de combinatie van uraemie met hartzwakte bij de nierinsufficiëntie van kinderen voor.

Hypertensie wordt, zooals boven reeds werd vermeld, slechts sporadisch aangetroffen. Een jongen van veertien jaar, met een buitengewoon hoge tensie van 260-200 mM kwik, stierf vermoedelijk aan hersenbloeding (*E v a n s*³). Begrijpelijk is, dat bij vele kinderen kort voor den dood pneumonie optreedt.

*Lathrop*⁴ en *Platt en Owen*⁵ namen bij het sterven dyspnoe waar en *Hamperl en Wallis* acidotisch ademen. Vroeger, toen het ziektebeeld nog weinig bekendheid verworven had, vond het einde wel eens plaats na een orthopaedische correctie van de *genua valga*. Direct daarop of enkele dagen later volgde de fatale uraemie (*Paterson*⁶, *Barber*⁷, *Cameron*⁸). Een ureumgehalte in het bloed van meer dan één Gram per liter noemde *Apert*⁹ een contraindicatie voor elken ingreep. In hoeverre de narcose (*Cameron*⁸, zie ook *Fletcher*¹⁰) bij een ongunstig beloop de beslissende factor is, valt moeilijk te zeggen. Zeker is, dat afgezien van de narcose, de algemeene slechte niertoestand der patiënten, die weinig weerstand bieden aan traumata, de fatale uitkomst voldoende verklaart. Men zag bijvoorbeeld meer dan eens ten gevolge van het vervoer van het platteland naar het ziekenhuis en het daarop volgend fysisch onderzoek met venapuncties etc. den patiënt succumbeeren.

Bij het reeds genoemde „*nanisme rénal fruste*” van *Apert*

¹ Proc. Roy. Soc. Med. 1919-20. ² Virchow's Archiv. f. pathol. Anat. 1933. ³ Quart. J. o. Med. 1922. ⁴ Arch. o. Int. Med. 1926. ⁵ Lancet 1934. ⁶ Proc. Roy. Soc. Med. 1919-20. ⁷ Lancet 1920. ⁸ Brit. J. Childr. Dis. 1918. ⁹ La Presse Méd. 1928. ¹⁰ Proc. Roy. Soc. Med. 1919-20.

en Br é h i e r wordt het gunstigste beloop toegeschreven aan de sterke neiging tot regeneratie van het jonge nierweefsel. Wij vragen ons echter af, of dit beeld in het syndroom van den renalen dwerggroei dan wel past.

o. THERAPIE.

Het is zonder meer begrijpelijk, dat men aan het ziekelijke nierproces zelf weinig doen kan. Wordt een obstructie van de urinewegen van een of anderen aard gevonden, dan raadt M i t c h e l ¹ aan, deze te behandelen. Hoewel een dergelijke handelwijze misschien wel rationeel is, zal ze toch zeker hoogst zelden het gewenschte gevolg geven, daar de nieren meestal zeer ernstig zijn aangedaan.

Wordt een specifiek agens vermoed, zooals lues, dan zal men deze natuurlijk met een antiluetische kuur probeeren te bestrijden. Over het algemeen is de causale therapie beperkt en gaat men symptomatisch te werk.

De hooge acidose in het eindstadium probeert men tegen te gaan, behalve met een alcalisch-asch dieët (S m y t h en G o l d m a n ², S c h o e n t h a l en B u r p e e ³), met groote doses alkali, bijvoorbeeld 300 cc 4 % natriumbicarbonaat intraveneus ineens en 1600 cc van een 5 % natriumbicarbonaat oplossing als clysma, verdeeld over een periode van bijvoorbeeld 3 dagen; in het geheel wordt 92 Gr. gegeven (L a t h r o p ⁴). S c h o e n t h a l en B u r p e e raden aan, natriumbicarbonaat aan het dieët toe te voegen en in tijden van infecties, behalve deze stof, óók dextrose en Ringer's oplossing parenteraal toe te dienen om het verlies aan base te compenseeren; volgens hen is dit de eenige maatregel, die inderdaad den loop der ziekte voor korten tijd gunstig kan beïnvloeden. S h e l l i n g en R e m s e n geven intraveneus en subcutaan een oplossing van natriumlactaat en intraveneus een keukenzoutoplossing om de CO₂ concentratie en het chloorgehalte te doen stijgen.

De botveranderingen worden volgens sommige schrijvers be-

¹ Amer. J. o. Dis. o. Childr. 1930. ² Amer. J. o. Dis. o. Childr. 1934.
³ idem 1930. ⁴ Arch. o. Int. Med. 1926.

handeld met anti-rachitische maatregelen, zooals ultraviolet licht, levertraan, bestraald ergosterine, een dieet rijk aan kalk en phosphor, calciumgluconaat-injecties of toediening daarvan (Smyth en Goldman) of van calciumlactaat (Schoenthal en Burpee) per os. Shelling en Remsen¹ schrijven een hoog en laag phosphordieet voor en beoogen hiermee, het organisme te beschutten voor abnormale verkalkingen, daar gebleken is, dat dieren met verhoogde retentie van phosphor in hun lichaam gevoelig zijn voor viosterolintoxicatie (Shelling en Hopper²). Schoenthal en Burpee trachten het verhoogde phosphor- en verlaagde calciumgehalte in het bloed te verbeteren door hun patiënten calciumacetaat per os voor te schrijven.

Karelitz en Kolomojzeff³, Sansinenea en Llobart⁴, en Duken⁵ zagen met deze anti-rachitische therapie lichte, hoewel voorbijgaande verbeteringen in den toestand van het skelet. Anderen behaalden hiermede geen succes (György⁶) of constateerden zelfs een achteruitgang (Duken).

Het is namelijk mogelijk, dat de antirachitische maatregelen de stoornis in het bloedchemisme, tengevolge van de progressieve essentiële interstitiële nephritis niet vermogen te compenseeren; bovendien zou deze in geval van een directe bestraling van de huid volgens György onspecifiek zijn, het bloedphosphaatgehalte toch stijgen en daardoor de phosphorstuwung doen verergeren. György paste daarom de „indirecte” bestraling toe in den vorm van vigantol. Reeds na eenige weken was zoowel subjectief als objectief in de verbeeningstoornissen en de daarmee gepaard gaande been- en gewrichtspijnen een gunstige wending ingetreden. Deze verbetering heeft 3 maanden aangehouden, maar na 7 maanden bleek toch geen restitutio ad integrum bereikt te zijn. Ware dit wel het geval geweest, dan zou de diagnose renale rachitis in dit geval van György nog wankeler geweest zijn. Sommigen twijfelen namelijk aan de juiste diagnose van György, mede op grond van de röntgenologische uitkomsten (zie blz. 51: röntgenonderzoek van het skelet), terwijl ook in den laatsten tijd in de literatuur telkens melding werd gemaakt van hardnekkige zoogenaamde „ongeneeslijke” of „refractaire”

¹ Bull. Johns Hopkins Hosp. 1935. ² Amer. J. o. Dis. o. Childr. 1932.
³ Amer. J. o. Dis. o. Childr. 1932. ⁴ Revue fr. de Pédiatrie 1935. ⁵ Zts. f. Kinderh. 1928. ⁶ Jahrb. f. Kinderh. 1928.

gevallen van rachitis (Halbertsma¹) die zich met de gewone antirachitische therapie weinig laten beïnvloeden (Dukén) en alleen door enorm groote hoeveelheden vitamine D kunnen worden verbeterd. In hoeverre het geval van György hieronder gerangschikt moet worden, is niet met absolute zekerheid uit te maken. Obductie en pathologisch-anatomisch onderzoek hebben, voor zoover wij weten, bij zijn geval niet plaats gehad. Smyth en Goldman waarschuwen echter tegen vitamine-toediening en tegen bestraling met ultraviolet licht. Parsons² beschouwt de hyperphosphataemie als een contraïndicatie voor de behandeling met ultraviolet licht en met bestraald ergosterine. Spence³ zag bijvoorbeeld bij één zijner patiënten convulsies optreden na bestraling met ultraviolet licht. In de gevallen van Smyth en Goldman en van Shelling en Remsen was verergering i.c. uitbreiding van de algemeene calcinosis te verwachten. Verder worden voorgeschreven glucose en Ringer's oplossing als hypodermoclyse en clysmata. (Schoenthal en Burpee).

De gewone bedrust, zout- en eiwit-arm dieët, roborantia, cardiotonica etc., completeeren verder het therapeutisch arsenaal. Het einde is echter helaas onafwendbaar; vroeg of laat, plotseling, schijnbaar zonder eenige aanleiding, of na een opgelopen trauma of een of andere infectie breekt de catastrofe uit.

Wat de genua valga betreft, moge de meermalen geadviseerde handelwijze gelden: *afblijven*, zoo men uraemie met doodelijken afloop bij zijn patiënt wil vermijden. Voorzeker is scepsis geboden tegenover de bewering van hen, die zulke goede resultaten van een eenvoudige supracondylaire osteotomie gezien hebben (Roth⁴, Watson-Wemyss). De patiënt van Platt en Owen overleefde zijn éézijdige osteotomie 3 jaren.

Komt een cystitis of een pyonephrose voor, dan worden deze met spoelingen behandeld, als de algemeene toestand van den patiënt dit toelaat.

Verder willen wij nog melding maken van de theorie van Hesse⁵. Volgens hem zouden de kalkzouten door den darm beter opgenomen kunnen worden, indien de waterstofionenconcentratie van maag en darmen verhoogd is. Dit zou hij kunnen

¹ Maands. voor Kindergen. 1935. ² Arch. o. Dis. in Childh. 1927.
³ Brit. Med. J. 1928. ⁴ Proc. Roy. Soc. Med. 1922-23. ⁵ Klin. Wochs. 1935.

bereiken met een zuur(vormend) dieët: hierdoor wordt de verregaande ontkalking van het organisme stopgezet, nu niet meer zulke groote hoeveelheden onoplosbare calciumphosphaten uitgescheiden worden, (zie blz. 55: pathogenese der botveranderingen).

Tenslotte wijzen we nog op de hormoontherapie, welke, het meest nog van Fransche zijde (S e n d r a i l en B é z y) gaarne wordt toegepast. Toegediend worden schildklier of thymus of een pluriglandulair preparaat — evenwel zonder het minste resultaat.

In de gevallen, waar vergrooting van één of meerdere bij-schildkliertjes gevonden wordt, is parathyreoïdectomie gecontraindiceerd, daar de orgaanvergrooting secundair geacht moet worden (S m y t h en G o l d m a n, S h e l l i n g en R e m s e n).

p. SAMENVATTING.

Na bestudeering van de literatuur zijn wij met vele anderen tot de slotsom gekomen, dat er een ziektebeeld bij kinderen bestaat, dat nosologisch goed te begrenzen is en met drie hoofdsymptomen kan worden gekarakteriseerd: dwerggroei, chronische nieraandoening en rachitisachtige skeletveranderingen.

Tot de scherpere omlijning en een beter begrip van dit syndroom hebben vooral de Angelsaksische medici veel bijgedragen. De grootere veelvuldigheid in die landen moet grootendeels op rekening van de meerdere bekendheid met dit ziektebeeld gesteld worden.

De dwerggroei en de chronische nieraandoening zijn de twee constant voorkomende hoofdsymptomen. De rachitisachtige skeletveranderingen worden beschouwd als te zijn gesuperponeerd op een bestaanden dwerggroei. Klinisch moet deze dwerggroei scherp gescheiden worden van die, welke zijn oorzaak vindt in bekende endocrine stoornissen. Op het karakter dezer gestoorde lichaamsontwikkeling en op de bestaande theorieën over haar pathogenese is dieper ingegaan: nu eens wordt de nieraandoening voor den dwerggroei aansprakelijk gesteld, dan weer wordt gewezen op de mogelijkheid van een minderwaardigen aanleg of aangeboren afwijking als primaire oorzaak daarvoor.

De aard van de chronische nieraandoening schijnt niet altijd

dezelfde te zijn. Naast het meerendeel der gevallen waarbij men met een chronische interstitieele diffuse nephritis (Ashcroft, Hamperl en Wallis) te doen heeft komen ook andere vormen voor zooals: pyelonephritische schrompelnieren (Loeschke, De Toni, Shelling en Remsen) en sporadisch enkele glomerulonephritische schrompelnieren, een zeldzaam geval van glomerulonephritis „mit nephrotischem Einschlag” (Jammert), lipoidnephrose (Hertz-Finkeldey, Fanconi) of „arteriosclerotic kidney” (Watson-Wemyss). De gevallen met zoogenaamde congenitale polycysteuze nieren (Pateron, Brockman, Greene) worden niet als echte erkend en zouden op rekening komen van ontstekingsveranderingen en schrompelingsprocessen. Terwijl dus het anatomisch substraat van de nieraandoeningen niet uniform is, al overweegt duidelijk de chronische diffuse interstitieele nephritis, wordt in den laatsten tijd, wat betreft de ontstaanswijze, vooral van Duitsche en Engelsche zijde (Ellis en Evans, Loeschke, Kluge, Meier en Thoenes, Faxen, Duken) een aangeboren congenitale misvorming of een minderwaardige aanleg (Hamperl en Wallis) of een ontwikkelingsstoornis van nieren en urineafvoerwegen of een constitutiestoornis van het organisme als primaire aetiologische factor van den renalen dwerggroei warm verdedigd (Ellis en Evans¹; Smyth en Goldman², Kluge³, Loeschke⁴, Welz⁵ etc.) In Fransche landen evenwel blijken daarvoor geen of weinig voorstanders aanwezig te zijn.

Velen zijn tegenwoordig dus geneigd om het vraagstuk over het al dan niet intrauterine begin of over de oorzaak dezer nier-aandoening op een ruimere en diepere basis te stellen en hopen daarmee ook tegelijkertijd vele bijverschijnselen van dit ingewikkelde syndroom te kunnen verklaren. Op deze basis zou ook het beeld van den dwerggroei gegrondvest zijn: deze zou bijvoorbeeld beschouwd kunnen worden als gevolg van hetzelfde schadelijke agens, dat ook op de nier heeft ingewerkt. Veel steun krijgt deze hypothese door de niet zeldzame aanwezigheid van uitzettingen der urinewegen, die op geen organische oorzaak berusten (Ellis en Evans¹) en verder door de veelvuldigheid

¹ Quart. J. o. Med. 1933. ² Amer. J. o. Dis. o. Childr. 1934. ³ Virchow's Archiv. f. patholog. Anatomie etc. 1937. ⁴ Jahr. f. Kinderh. 1934. ⁵ Renaler Zwergwuchs. 1936.

van hypoplastische nieren met foetale lobben. Ook het heel vroege begin der symptomen en het feit, dat de in het eindstadium vaak gevonden nierafwijkingen geruimen tijd noodig hebben om zich te ontwikkelen, pleiten voor deze theorie.

De ervaring van vele Fransche onderzoekers (Hutinel en Harvier¹, Debré² c.s. en van enkele Amerikaansche (Chown en Lee³) brengt hen er toe, aan een stoornis van de hypophyse en omgeving te denken, niet alleen als oorzaak van de nieraandoening, maar ook van den dwerggroei.

Er wordt gewezen op het sporadisch voorkomen van urolithiasis bij den renalen dwerggroei. Als oorzaak van pyelonephritis of hydronephrose spelen dezen steenen blijkbaar een onbelangrijke rol. Slechts Foubert houdt met deze mogelijkheid rekening.

Merkwaardig is de onbelangrijke plaats, die de infectieziekten, zooals scarlatina, bij het tot stand komen van de nieraandoening innemen.

Op grond van klinisch en chemisch onderzoek lijkt de nieraandoening op een chronische nephritis in een laat stadium, op schrompelnieren dus.

Door de sterke polyurie en polydipsie hebben velen zich laten verleiden tot de diagnose: diabetes insipidus.

De rachitisachtige botveranderingen worden over het algemeen toegeschreven aan een stoornis in de stofwisseling tengevolge van de nierbeschadiging. De strijd over het al dan niet identiek zijn met de gewone rachitis is nog niet beslecht, al schijnt het aantal voorstanders van deze identiteit met den dag toe te nemen. Deze beenafwijkingen worden röntgenologisch door Parsons⁴ in 3 groepen verdeeld. In den laatsten tijd wordt gewezen op een vergrooting van de bijschildkliertjes, die met veranderingen in het skeletstelsel samengaat, welke op ostitis fibrosa gelijken.

Uitvoerig wordt ingegaan op de symptomatologie, de aetiologie, en de pathologisch-anatomische afwijkingen in de verschillende organen, terwijl enkele regels worden gewijd aan de differentiële diagnose en de therapie. Voor verdere détails worde verwezen naar de desbetreffende bladzijden.

¹ Arch. d. Méd. d. Enf. 1912. ² idem 1934. La Presse Méd. 1937.
³ Amer. J. o. dis. o. Childr. 1937. ⁴ Arch. o. Dis. in Childh. 1927.

HOOFDSTUK II.

EXPERIMENTEELE RENALE DWERGGROEI.

Voor zoover in de geraadpleegde literatuur kon worden nagegaan, is *Kempson Maddox* in Australië de eerste geweest (1932), die bij dieren langs experimenteelen weg renalen dwerggroei heeft trachten op te wekken. Wanneer, zoo redeneerde hij, een chronische nierinsufficiëntie inderdaad een eerste vereischte is om dezen dwerggroei te doen ontstaan, dan zou men bij een zeer jong dier een zekeren graad van nierinsufficiëntie tot stand moeten brengen om een toestand van dwerggroei te verkrijgen. Wij zullen aanstonds zien op welke manier hij dit hoopte te bereiken. Te voren echter willen wij enkele regels wijden aan de onderzoekers, die op velerlei wijze reductie van nierweefsel hebben bereikt.

Een experimenteele vernietiging van nierweefsel is reeds in 1891 door *Paoli*¹ bij honden, katten en konijnen tot stand gebracht. Hij nam daarbij groote deelen van de nieren weg om de reactie van het lichaam en van het overblijvende nierweefsel na te gaan. Daarna hebben zich vele onderzoekers met dit vraagstuk bezig gehouden, onder anderen *Tuffier* (1889), *Bradford*² (1898), *Janeway* (1909), *Apfelbach en Jensen* (1931), en in de laatste jaren *Chanutin en Ferris*³ (1932) en *Allen, Bollman en Mann*⁴ (1935). De methodiek ter verkrijging van nierweefselreductie is verschillend. De meesten verrichten partieele of totale nephrectomie (*Tuffier, Bradford, Allen, Bollman en Mann* etc.) terwijl sommigen hun toevlucht nemen tot een bepaalde methode, die destijds *Carrel* in 1909 heeft toegepast: ze ligeeren de nierslagaders (*Janeway, Pilcher, Cash, Mark*⁵) of brengen een nierlaesie teweeg met inspuitingen van bepaalde stoffen, zooals houtskoolpartikeltjes, in de nierarteriën (*Apfelbach en Jensen*⁵, *Chanutin en Ferris*³) of ligeeren de nierpolen met katoenen draden en onttrekken op

¹ Centralblatt f. Chirurgie, XIX, 78, 1892. (Geciteerd naar *Bradford*). ² Journal o. Physiol. 1899. ³ Arch. o. Intern. Med. 1932. ⁴ Arch. o. Pathol. 1935. ⁵ Gecit. door *Chanutin en Ferris*, 1932.

die manier bijna drie kwart van het voorhanden nierweefsel aan de normale circulatie.

Zij onderzochten daarbij niet alleen den levensduur van hun proefdieren (Bradford), maar gingen ook na, welke minimale hoeveelheid nierweefsel voldoende bleek voor het instandhouden van het leven (Bradford) en bestudeerden verder de gedragingen van de gemutileerde nier, van het circulatieapparaat en zoo voort. Kortom, zij vroegen zich af, of er al of niet nierinsufficiëntie tot stand gebracht werd.

De meesten hebben de volgende uitkomsten verkregen: nier- en harthypertrophie, bepaalde nierfunctiestoornissen, zooals polyurie, albuminurie, verhoogd ureumgehalte etc. en hypertensie, maar nooit oedeem. Honden, katten, konijnen, geiten en schapen werden als proefdieren gebruikt. Alléén Chanutin en Ferris¹ hebben met albinoratten, van den Wistar stam, geëxperimenteerd. Behalve polyurie, albuminurie en verhoogd reststikstofgehalte van het bloed, vonden zij harthypertrophie, hypertensie en compensatoire hypertrophie van de overblijvende nier.

Onderzoekingen van Maddox².

Hartmann, Bolliger en Doub³ hebben in 1927 gevonden, dat de nier van den hond gevoelig is voor een flinke dosis röntgenstralen. Opeenvolgende bestralingen, zelfs door de ongeopende huid heen, met harde stralen kunnen een nierlaesie met daarbij aansluitende harthypertrophie veroorzaken, welke zoo niet identiek dan toch veel gelijkenis met de chronische nephritis bij den mensch toont⁴. Drie jaren later heeft Bolliger, in samenwerking met Laidley⁵ en Earlam⁶, zijn verdere onderzoekingen op het gebied van de proefondervindelijke nieraandoening door middel van röntgenstralen meegedeeld. Een „vorgelagerte” nier van volwassen honden, welke hij aan een enkele hoge dosis X-stralen uit een therapie-buis had blootgesteld, toonde veranderingen, welke hij in drie stadia kon onderbrengen.

Het eerste stadium gaf het beeld te zien van een „acute nephritis”. Het dier was weinig ziek. Bij histologisch onderzoek werd een exsudatieve ontsteking vastgesteld.

Het tweede stadium was een zoogenaamde „latente periode”, welke ongeveer 1 week duurde. Hierna toonde de nier een progressieve degeneratie en desquamatie van de epitheelcellen der oppervlakkig-gelegen tubuli, die in de geheele subcapsulaire zône zoo ver voortschreed, totdat slechts enkele celkernen als resten overbleven. Het dier kon wel wat ziek zijn, maar was verder goed. Het ureum-, creatinine-, cholesterine-gehalte van het bloedplasma en de alcalireserve waren normaal.

¹ Arch. o. Int. Med. 1932. ² Kempson Maddox: Renal Dwarfism. Med. J. o. Australia 9 April 1932. ³ J.A.M.A 15 Jan. 1927. ⁴ J.A.M.A. 3 Dec. 1927. ⁵ Med. J. o. Australia 1 Febr. 1930. ⁶ idem 15 Maart 1930.

In het derde stadium tenslotte trad bindweefselwoekering op den voorgrond. Bij het kleinste dier begon dit den 21sten dag na de bestraling op te treden. Vanaf dit oogenblik ging het snel bergaf: het dier werd oede-mateus, kreeg meer dorst, werd bleek en dyspnoeisch, had anurie en eindigde zijn leven met coma op den 49sten dag na de bestraling. Histologisch werden verwoeste tubuli contorti gevonden, die vervangen waren door bindweefsel, dat van de verdikte kapsel uitgroeide. De glomeruli waren schijnbaar intact. Het ureum-, creatine- en cholesterine-gehalte van het bloed waren verhoogd. Wat de alcalireserve betreft kon sterke acidosis vastgesteld worden. De grootte en het gewicht der honden waren voor het onderzoek van belang: bij de grootere dieren trad soms een functioneel evenwicht op. De constitutie, het geslacht, de oppervlakkige wondinfectie en het seizoen waren van geen invloed op de uniformiteit van de aandoening. Er trad geen harthypertrophie op, noch botveranderingen of hypotonie der spieren. Het interstitieele bindweefsel werd beschouwd als een herstel of een substitutie. In hoeverre de cardiovasculaire veranderingen tot de bindweefselvorming hadden bijgedragen was moeilijk met zekerheid te zeggen, maar de aangetroffen hyaline ontaarding der glomeruli wees wel in deze richting. Pathologisch leek het beeld op een nephrose, waarbij echter interstitieele vermeerdering van bindweefsel optrad, zoodat het beeld in sommige gevallen op een chronische interstitieele nephritis geleek ¹.

Steunende op deze methode om met behulp van röntgenstralen nierweefsel te vernietigen, ging Maddox als volgt te werk. Hij nam vijf weken oude hondjes, welke, na spenen, gevoed werden met versch, gekookt, gemalen vleesch, biscuits, koemelk, afval en water. Ze genoten voldoende bewegingsvrijheid, liepen in de zon en kregen dagelijks levertraan. Om vergelijkbaar materiaal te hebben, werden telkens slechts de dieren van denzelfden worp met elkander vergeleken. Op den leeftijd van 6-10 weken werden zij sterk genoeg geacht om geopereerd te worden. Op de plaats waar de huidincisie zou komen, werd de huid geschoren en gedesinfecteerd. Daarna werden de dieren met avertine en met wat aether in slaap gemaakt ². Na lumbaalsnede werd de nier geluxeerd en van zijn vetweefsel ontdaan. Het peritoneum van den jongen hond is zeer dun, zoodat extraperitoneaal werken eenenmale onmogelijk was. De omgeving van de nier werd met een looden plaat van 7,5 x 7,5 cM oppervlakte afgedekt. Om de stralenwerking zooveel mogelijk tot de nier te beperken, werd gebruik gemaakt van een loodglazen buis, welke de nier geheel kon omvatten ³. Een Philips „metallix”-buis diende als stralenbron. Gewerkt werd met 3,5 mA, 130 KV, waarbij het gebruikte topvoltage 112 KV bleek te zijn, en met een focus-nieroppervlak-afstand van 25 cM. In 21 gevallen werd de nier gedurende 5 minuten blootgesteld, in 7 gevallen gedurende 6 en in 4 gevallen gedurende 10 minuten. Alleen als door de huid heen bestraald moest worden, werd een 2 mM aluminium-filter gebezigd. De geapliceerde stralendosis met de dosimeter van Hammer „direct” gemeten, bedroeg 2,1 internationaal r eenheden per seconde. Na repositie en sluiten van de buikholte met catgut werden de dieren terug gevoerd naar de geïsoleerde warme kamer. Tien dagen later was de wond genezen en ging men over tot nephrectomie van de andere nier, eveneens door middel van een lumbaalsnede.

De observatie begon direct na den tweeden ingreep. Het uiterlijk, de

¹ Med. J. o. Australia. Maart 1930. ² idem April 1930. ³ idem Febr. 1930.

groei, het gewicht, de algemeene toestand, de eetlust, de spiertonus en de houding werden nagegaan. De lengte van het dier werd gemeten van klauw tot klauw, terwijl dit gestrekt op een plat vlak lag. Ook werd wel eens de lengte en de omtrek van de distale epiphyse van den radius bepaald. Röntgenphoto's van de ledematen werden op gezette tijden en ook post-mortem genomen.

Het chemisch onderzoek van het bloed werd beperkt tot het bepalen van het ureum-gehalte volgens Marshall, zooals beschreven door McLean¹, van het anorganische phosphor volgens Benedict en Theis², van het totale bloedcalcium volgens Kramer en Tisdall, gewijzigd door Collip³ en van het bloedcholesterine volgens Myers en Wardell⁴. Deze onderzoeken konden niet al te vaak herhaald worden om het gevaar, dat noodzakelijkerwijs met het aftappen van de benodigde hoeveelheid bloed gepaard zou gaan, tot een minimum te beperken.

Het was natuurlijk noodzakelijk, autopsie te verrichten om de doods-oorzaak vast te stellen. Van de nieren en van de epiphyses van de lange pijpbeenderen werden, na ontkalking, coupes gemaakt.

Van de 31 proefdieren stierven:

3 binnen 24 uur na den eersten ingreep;

9 vóór de tweede operatie;

7 binnen 10 dagen na de tweede operatie;

4 na dit tijdstip tot 3 maanden na de nephrectomie.

De voornaamste doodsoorzaken waren: operatieshock, „cancrum oris”, haemorrhagie na stemband-resectie, postoperatieve cachexie ten gevolge van sepsis, tetanie-achtige stuipen (niet renaal van oorsprong) en acute nierinsufficiëntie (4 gevallen). De mortaliteit was dus vrij hoog. Desniettemin leefden 14 dieren, althans volgens Maddox, lang genoeg na de tweede operatie, om de eventueel ontstane botveranderingen en het effect op de lichaamsontwikkeling te kunnen nagaan.

Na de nephrectomie liet het herstel niet lang op zich wachten. De wonden waren binnen 8 à 10 dagen genezen. Al spoedig, 7-14 dagen na de nierexstirpatie, trad bij de dieren haaruitval op; zij werden tevens langzamerhand trager in hun bewegingen en namen een merkwaardige houding aan, welke veel overeenkomst toonde met die der honden, lijdende aan kunstmatige voedingsrachitis (E. Mellanby). Hun pooten waren buitenwaarts gekeerd. Zij waren hypotonisch en konden niet springen en niet lang staan. De sterkste hypotonie werd waargenomen bij een dier, dat nog drie maal is bestraald, in totaal gedurende 21 minuten met 2 mM aluminium-filter, door de ongeopende huid heen, in de 9e, 10e en 12e week na het begin van de proef. Het sterkste verval der spieren manifesteerde zich vooral aan nek en romp. Langzamerhand keerde de normale activiteit van het dier terug. Enkele dieren, waarbij blijkbaar een nierinsufficiëntie in het spel was, werden door den dood plotseling overvallen tusschen den 18den en 22sten dag, na 2 dagen ziek te zijn geweest. Convulsies traden op bij 3, oedeem bij 2 dieren. Andere schenen dit kritieke oogenblik te hebben doorstaan en konden hun normalen groei en activiteit weer hervatten.

Van de 14 dieren, die lang genoeg geleefd hadden om geobserveerd te worden, werden de volgende notities gemaakt.

¹ Modern methods in treatment and diagnosis of renal disease. 1925 pag. 51, gecit. door Maddox. ² J. o. biolog. chemistry Aug. 1924 pag. 63, gecit. door Maddox. ³ idem Maart 1925 pag. 461, gecit. door Maddox. ⁴ idem Jan. 1918 pag. 147, gecit. door Maddox.

- a. Hond P⁹ toonde dwerggroei. Deze is 5 minuten bestraald geweest en stierf 2 weken na de nephrectomie tengevolge van verval der spieren en insufficiëntie der nieren, terwijl de dood nog door een infectie in den mond verhaast werd.
- b. 2 Honden kregen een middelmatigen graad van groeistoornis. De één stierf een maand na de bestraling, welke 5 minuten geduurd had, onder verschijnselen, welke op tetanie geleken. Een week na de nephrectomie ging nog alles goed; toen daalde echter het gewicht snel tot een pond onder dat op het tijdstip van de nephrectomie. Het andere dier, dat eveneens 5 minuten bestraald was, maar bovendien bij den ingreep veel bloed verloren had, bleek in 4 weken slechts $\frac{1}{4}$ pond in gewicht aangekomen te zijn.
- c. Slechts een lichte groeistoornis toonde een hond, die nog 2 extra-bestralingen, door de huid heen, had ondergaan — de eerste keer ongeveer 4 maanden na het begin der proef, de tweede keer 3 weken later — met een gezamenlijke dosis van 30 minuten. Een ander dier kreeg een maand na de nephrectomie een dikke buik en hypotonie, welke spoedig weer verdwenen, maar 5 weken later, tegelijk met oedeem op bek en beenen terugkwamen. Het dier stierf tenslotte aan een ongeval.
- d. 2 Honden, die reeds bij den aanvang der proeven den leeftijd van 5 maanden bereikt hadden, bleken voor de proefnemingen ongeschikt te zijn. Er werd geen enkele stoornis van de ontwikkeling bij hen waargenomen.
- e. Wat de botten betreft, werd het volgende opgemerkt. Alle dieren, die bij het begin der proef jonger dan 4 maanden waren, kregen veranderingen in de lange pijpbeenderen, welke röntgenologisch als een verdichting van den normalen rand der metaphyses te zien was en tevens als een algemeene atrophie en verdunning van de cortex der diaphyses, die tegelijk krommer werden en beenwoekeringen aan de concave zijde toonden. Sporadisch zag men nu en dan in de diaphyse, evenwijdig aan de epiphysairlijn en op 3 tot 4 mM afstand daarvan verwijderd, een dunne witte lijn loopen, welke men ook wel bij slecht gevoede kinderen aantreft. Dicht bij de epiphysairlijn werd een zône van variabele breedte gevonden, waar het bot compacter scheen en een „wollig” karakter had, doordat de beenbalkjes geen scherpe omtrekken toonden. Dit proces ving meestal aan één kant der metaphyse aan, waarna het dan tot 1,25 cM diepte in de diaphyse kon binnendringen. Langzamerhand werd deze zône soms smaller en verdween tenslotte geheel. Vooral bij den hond met den „dwerggroei” waren de veranderingen aan de botten zeer duidelijk en geleken bijzonder veel op de late stadia van het „wollige” type bij den mensch.
- f. De periode, waarin bindweefsel de beschadigde nierschors begon te verdringen, was gekenmerkt door een ras toenemende onttaarding, welke zich klinisch door uraemie manifesteerde en dikwijls fataal eindigde. In het gevoeliger nierweefsel van het jonge hondje kon dit reeds door een bestraling, welke 5 tot 10 minuten geduurd had, verkregen worden.
- g. De sterke hypotonie, welke in 3 gevallen voorkwam, ging gepaard met een duidelijke stijging van het anorganische phosphorgehalte van het bloed ($6\frac{1}{2}$ tot 8 mG%). Normaal is dit bij het jonge hondje 3,3-7,4 mgr % (Pincus, Peterson en Kramer¹).

¹ Skaar: Acta Paediat. 1931-1932.

- h. In één geval werd stilstand of vertraging van groei gevonden, vergezeld met een verlaagd totaal calciumgehalte van het bloed.
- j. Leefden de niet méér dan 4 maanden oude honden langer dan 30 dagen na de bestraling, dan kon men er zeker van zijn, dat het ureumgehalte van het bloed en de groei weer normaal werden.

Bij vergelijking der experimenteel verkregen afwijkingen met die, welke bij den echten renalen dwerggroei worden aangetroffen, moest M a d d o x toegeven, dat er in de nieren der proefdieren geen litteekens of vaataandoeningen of infiltraten van kleine ronde cellen, welke bij den mensch zoo karakteristiek zijn, gevonden waren. Histologisch toonde de bestraalde nier het beeld van een glomerulo-(tubulaire)nephritis. Bij het ontstaan van het eenige door hem waargenomen geval van „dwerggroei” konden de anorexie en de begeleidende infectie geen betekenissen hebben gehad, daar zij pas aan het einde waren opgetreden. Meer waarde hechtte hij aan de nierlaesie en gebruikte zelfs den naam: „acute renale dwerggroei”, blijkbaar meer bedoeld in den zin van een stilstand in lichaamsgewicht dan van een stoornis in de toeneming der lichaamslengte. Bij andere dieren met duidelijker insufficiëntie der nieren, had hij evenwel geen groei-stoornis gevonden. Aan de lange pijpbeenderen, ook bij den „dwerg”, ontbrak elke desorganisatie of verdikking van de epiphyses. Wel was er kalkafzetting aan de diaphyse-zijde van de epiphyse, bijvoorbeeld bij hond P¹, maar deze afwijkingen konden zeker niet aan de nieren toegeschreven worden, daar ze reeds vóór de eerste operatie vastgesteld waren. Rachitis zou misschien als aetiologische factor in aanmerking kunnen komen, ofschoon alle zorg besteed was, bijvoorbeeld door verblijf der dieren in zonlicht, om dit te vermijden. Vóór rachitis pleitte, dat de epiphyse van den „dwerg” röntgenologisch op het „laag calcium rachitus-type” van P a r k geleek; er tégen, dat de veranderingen in het bloed betreffende de anorganische phosphor en het calcium niet gelijk waren aan die, welke bij rachitis als gevolg van vitamine-D gebrek aangetroffen worden. De hypotonie, die waarschijnlijk in de voeding haar oorsprong had, was ernstiger dan die bij de experimenteele voedingsrachitis (M e l l a n b y) en ging met een verhoogd ureumgehalte in het bloed gepaard. Bekend is de nauwe relatie van de phosphorstofwisseling met de spiercontractie, zoodat het van belang is op te merken, dat de hypotonie verscheen, als de fosphaatspiegel van het bloed ook gestegen was (7,6-6,5 mGr %). B o l l i g e r, die bij volwassen

honden intraveneus phosphaten injecteerde, kon deze laatste zienswijze echter niet deelen.

M a d d o x kwam tot de slotsom, dat het hem niet gelukt was, renalen dwerggroei door het experiment tot stand te brengen. De zoogenaamde „dwerg” bleek een hoofdzakelijk in gewicht achtergebleven dier te zijn, waarvan de lengtematen normaal genoemd konden worden. Ook is het M a d d o x niet gelukt om interstitieele nephritis op te wekken, al heeft hij bij zijn proefdieren wel herhaaldelijk uraemie aangetroffen. Het was trouwens, naar onze meening, niet te verwachten, dat de door M a d d o x gevonden afwijkingen op grond van den vroeg opgetreden dood zijner proefdieren en van den slechts twee weken durenden observatietijd aan iets anders zou moeten worden toegeschreven dan aan de door hem verrichte ingrepen. Ongetwijfeld heeft V o n B a l o g h gelijk, die als eisch stelt, dat minstens eerst het normale gewicht na de nephrectomie weer bereikt moet worden, voordat men van groeistilstand mag spreken en de ingrepen als (mede-)oorzaken zou mogen uitsluiten. Wij beschouwen het verder ook als een fout, dat M a d d o x geen contrôledieren heeft gebruikt. Zijn falen heeft M a d d o x toegeschreven, hetzij aan de snelle regeneratie bij de proefdieren, die zich verder, zoo zij ouder werden, normaal plachten te ontwikkelen, hetzij aan het te snel te gronde gaan der jonge honden, welke door de nierbeschadiging hun weerstandskracht hadden ingeboet, aan intercurrente ziekten. Daardoor is het hem onmogelijk geweest om de veroorzaakte nierlaesie over een lang tijdsbestek in stand te houden en toch progressief te doen verlopen, terwijl dit juist de factoren zijn, welke bij den mensch het optreden van het ziektebeeld schijnen te begunstigen. Histologisch meende hij de experimenteele nierverandering te moeten rangschikken onder het beeld der „glomerulonephritis”. De hond met den „dwerggroei” had beenveranderingen, die M a d d o x deden denken aan het „wollige type” van de renale rachitis in een laat stadium.

Onderzoekingen van V o n B a l o g h.

De tweede onderzoeker, die zich bezig heeft gehouden met den experimenteele renalen dwerggroei was V o n B a l o g h¹.

¹ Centr. Bl. f. Allg. Pathologie u. Path.-Anat. Ergänzungsheft, 63. Band, 1935.

In 1935 maakte hij aan de Deutsche Pathologische Gesellschaft zijn proefnemingen op dit gebied bekend. Volgens hem is de ontwikkelings- en groeistoornis bij den renalen dwerggroei het meest constant. Hij vroeg zich af of deze stoornis in verband gebracht kon worden met laesies der nieren en om deze vraag te beantwoorden, nam hij zijn toevlucht tot dierproeven.

Hij bezigde daarvoor 4 tot 5 weken oude witte ratten, die zooveel mogelijk van denzelfden worp afkomstig waren. Voor contrôle werden steeds dieren van hetzelfde geslacht genomen. Hij wilde alléén de nieren beschadigen en deed dit op 3 manieren: hetzij door operatie, hetzij door toedienen van uraan of van cantharidine. Hiermede hoopte hij de schadelijke invloed tot de nieren alléén te kunnen beperken. De goede algemeene toestand trachtte hij verder te handhaven door de dieren te vrijwaren voor bacterieele invloeden, algemeene intoxicaties en actieve sensibilisaties.

Door operatie.

Door middel van een eenvoudige laparotomie of van een éézijdige nephrectomie heeft hij bij géén enkel dier een zekere mate van groeibeperking zien optreden. Maar wél gelukte dit, toen hij overging tot resectie of cauterisatie van de achtergebleven nier aan de andere zijde en zelfs was de groeistoornis daarbij evenredig aan den ernst van den ingreep. In het begin was het verlies aan dieren ten gevolge van de primaire mortaliteit zeer groot, zoodat hij er over ging denken om de ingrepen in omgekeerde volgorde te doen: eerst cauteriseeren of reseceeren van de eene nier, waarna in een tweede tempo de nephrectomie aan den anderen kant plaats vond. Von Balogh heeft mij persoonlijk medegedeeld, dat hij bij cauterisatie of resectie ongeveer $\frac{1}{3}$ tot $\frac{2}{3}$ deel van de nier vernietigde.

De geopereerde en de contrôledieren werden met elkaar vergeleken, niet alleen wat betreft het lichaamsgewicht, maar ook het gewicht der inwendige organen.

1. De groei. De sterkste ontwikkelings- en groeibeperking werd waargenomen bij een dier, dat 60% in lichaamsgewicht bij het contrôledier achterbleef en de zware nierlaesie 2 maanden lang heeft overleefd. Bij het nagaan van den lengte- en van den diktegroei der femora, bleek die rat de sterkste groeiremming te hebben, welke 4 maanden na de operatie nog in leven was; de femora waren 2,1 mm te kort. De groeistoornis kon volgens Von Balogh zeker niet als een postoperatieve cachexie beschouwd worden. De groeicurven der geopereerde dieren immers haalden die der contrôledieren na 1-2 weken in en pas na het bereiken van het normale gewicht — dat wil dus zeggen na volledige genezing — trad later de definitieve groeiremming op.

2. De inwendige organen. Van de inwendige organen, die in gewicht verminderd waren, nam de lever de eerste plaats in: er bestond een nadeelig verschil van 0,47 tot 1,35 Gr met die van het contrôledier. Twee organen daarentegen namen in gewicht toe: namelijk het gespaard

gebleven nierweefsel en het hart. Het overgebleven nierweefsel bereikte soms zelfs het gewicht van dat van 2 normale nieren, terwijl de linker kamer van het hart, welke steeds hypertrophisch werd aangetroffen, het hartgewicht van 7 tot 15 cGr deed stijgen boven dat van het contrôledier. (het gewicht van het hart van het contrôledier bedroeg 20-28 cGr).

3. Het bloed. Het calciumgehalte, gemeten volgens Kramer en Tisdall, van het bloed der geopereerde dieren was 9 tot 12 mGr en dus ongeveer normaal, terwijl het gehalte aan anorganische phosphor 5,1 mGr % bedroeg, wat een lichte verhooging beteekende. Het bloedplasma van de dieren, welke een groeistoornis toonden, had geen invloed op den groei van explantaten in weefselkweek. Been- en kraakbeenstukken van ratten-embryonen groeiden er zwakker in of heelemaal niet, terwijl hartfibroblasten daarentegen er even goed in groeiden als in contrôleplasma.

4. De grondstofwisseling bleek iets verlaagd te zijn.

5. Het overgebleven nierweefsel toonde het gewone beeld der compensatoire hypertrophie, met duidelijke vergrooting der glomeruli en vermoedelijk ook met regeneratie van nierkanaaltjes. Bij een dier, dat het meest in groei was achtergebleven, werden in de gecauteriseerde nierschors, behalve regeneratie, ook ophooping van polyblasten gevonden.

Door toediening van uraan en cantharidine.

Daar de operatiemethode niet tot eensluidende resultaten geleid had, probeerde Von Balogh de nieren ook nog met ontsteking-verwekkende chemicaliën te beïnvloeden.

Sommige dieren kregen binnen 9 weken subcutaan geïnjecteerd 6 maal $\frac{1}{48}$ mGr uraannitrat, telkens in 1 cc opgelost. Andere dieren werden op de geschoren huidplekken ingewreven met 20% cantharidinezalf, met tusschenpoozen van 3 tot 4 dagen. Tevens kregen deze laatste een vleeschdieet, dat volgens Ellinger de urinezuur-secretie aanzet en de werking van het catharidine bevordert.

1. De groei. Het lichaamsgewicht van de behandelde dieren — waarnemingsduur 5 tot $15\frac{1}{2}$ weken — bleef ongeveer 30 tot 50% achter, vergeleken met dat der contrôledieren. Ook nu weer toonden de femora een verkorting van 1,2 mM. De lever bleef 0,37 tot 1,29 Gr in gewicht achter, terwijl het hart daarentegen een gewichtsvermeerdering van 5 cGr toonde, althans bij enkele van de met uraannitrat behandelde dieren en wel 9 weken na het begin der proeven.

2. De nieren. Het histologische beeld van de nieren, die den invloed van cantharidine en uraan ondergaan hadden, was niet uniform. Dit zou in de eerste plaats kunnen gekomen zijn, doordat, bij de applicatie van cantharidine, bacterietoxinen door de afgeschaafde huidvlakken waren binnengedrongen; ten tweede zou het aan een individuele gevoeligheid van de dieren kunnen gelegen hebben. Bij de zware, acute, binnen 8 tot 9 dagen doodelijk verlopende cantharidinevergiftiging van het volwassen dier werd een gedissemineerde haardvormige extracapillaire glomerulonephritis gevonden, die gekenmerkt was door een fibrine-arm, dikwijls haemorrhagisch exsudaat en door leucocyten in de capillaren, waarvan de korrels een positieve oxydase toonden. Na 8 tot 9 weken werden „halve manen” waargenomen. Bij de zware uraannitrat-vergiftiging — dosis: 0,5 mGr — van het volwassen dier, welke na 8 dagen optrad, leek het histologische beeld op dat van een sublimaatnephrose. In de nier-

kanaaltjes lagen afgestooten epitheelcellen, die verkalkt waren, terwijl hier en daar intracapillaire glomerulonephritis bestond, met ongeveer 20 tot 30 leucocyten in elken glomerulus. In lichte gevallen, welke binnen 2 maanden genazen, bevonden zich in de nierkanaaltjes, waarvan het epitheel regeneratie toonde, hyaline cylinders. In het endotheel van de glomerulus-capillairen werden dikwijls mitotische kerndeelingen gevonden. De wanden der capillairen, evenals die van de vasa afferentia, waren soms verdikt. Enkele geschrompelde glomeruli zaten op omschreven plekken aan de kapsel vast. De urine van de zoo behandelde dieren toonde met de micro-reactie met sulfosalicylzuur een duidelijke troebeling. Het sediment bevatte schaduwen van bloedlichaampjes en soms cylinders. Indigocarmijn, intramusculair ingespoten, werd langzamer en in veel verdunder oplossing uitgescheiden dan bij de contrôledieren. De phloridzine-glycosurie kon nauwelijks of niet opgewekt worden.

3. De lever. De levercellen gaven het beeld te zien van vette degeneratie met fijne vetdruppeltjes en vacuolen in het cellichaam. De NaCl-belastingproeven en de bloedcholesterine- en leverglycogeenbepalingen bij dieren, behandeld met uraannitraatinspuitingen, toonden aan, dat de leverfunctie gestoord was.

4. De botten. In de femora en in de ribben werden in vergelijking met die der contrôledieren slechts weinig kwantitatieve verschillen gevonden. Histologisch traden, hier meer daar minder scherp, teekenen op van een pseudorachitische osteoporose: vermeerderde lacunaire resorptie en relatieve kalk-armoede. Deze symptomen waren volgens Von Balogh wellicht te verklaren door de levensomstandigheden: het zich ophouden in nauwe glazen bakken, die weinig bewegingsvrijheid boden, en het dieet, dat in het begin tamelijk arm aan aardalkaliën was. Een artificieele fractuur bij een dier met groeistoornis genas volgens de gemaakte röntgenfoto, na repositie in gipsverband, op normale wijze; alleen was de callusvorming geringer dan normaal. Waren de fractuurstukken sterk gediscoörd, dan konden soms pseudarthroses niet vermeden worden. Van belang is hier te vermelden, dat vigantol hoegenaamd geen invloed op de groeistoornis had.

5. De endocrine klieren. Ook deze werden aan een histologisch onderzoek onderworpen. De hoop op een vondst, welke op het vraagstuk een nieuw licht zou werpen, bleek echter ijdel te zijn.

6. Het bloed. Het bloedcalciumgehalte bij de met uraan of cantharidine behandelde dieren was met dat der geopereerde volkomen in overeenstemming en dus normaal.

Von Balogh besloot niet te zeggen, dat zijn proeven overtuigend hadden aangetoond, dat er inderdaad een groeiremming was tot stand gebracht, welke als gevolg van de zware nierlaesie beschouwd kon worden, en kwantitatief, zoowel aan het heele lichaam, als aan het femur was na te gaan. Onder invloed van cantharidine toonde de nier het beeld van een glomerulonephritis; door uraannitraat leek het histologisch soms op een nephrose. De beenderen gaven teekenen van pseudorachitische osteoporose te zien.

Onderzoekingen van P a p p e n h e i m e r.

In Amerika verscheen in 1936 een publicatie van A. M. P a p p e n h e i m e r¹, die zich de volgende vragen had gesteld:

1. leidt experimenteele reductie van nierweefsel tot hyperplasie van de glandulae parathyreoideae?
2. zoo ja, vindt de door deze hyperplasie verhoogde functie der bijschildkliertjes dan haar weerspiegeling in veranderingen aan de botten?
3. is het mogelijk bij ratten experimenteel een ziektebeeld te verwekken, dat op de renale rachitis bij den mensch lijkt?

Hij heeft namelijk de volgende redeneering gevolgd. Volgens hem bestaat er ontegenzeggelijk een verband tusschen de nieren en de glandulae parathyreoideae. Bewezen acht hij dit door de volgende argumenten.

In de eerste plaats: de mededeelingen van Mac Collum² (1905), Bergstrand³ (1920-1921), Hubbard en Wentworth⁴ (1920-1921), Pollack en Siegal⁵ (1936) en Magnus en Scott⁶ (1936) over hyperplasie der glandulae parathyreoideae bij gevallen van chronische nephritis. Hij zelf heeft met Wilens⁷ in 1935 aangetoond, dat deze kliervergroting regelmatig voorkomt en met den graad van de nierlaesie evenredig is.

In de tweede plaats: het voorkomen van een nieraandoening in 50% der gevallen van hyperparathyreoïdie met ostitis fibrosa (Albright, Baird, Cope, en Bloomberg⁸ 1934). Deze nierversanderingen worden in drie bepaalde typen onderverdeeld. Type I vertegenwoordigt den toestand, waarbij pyelonephritis in aansluiting aan vorming van calciumphosphaatsteenen in het nierbekken voorkomt. Type II is gekenmerkt door calciumphosphaatneerslagen in het nierparenchym, welke tot ontstekingsachtige veranderingen, sclerose en schrompelnieren leiden. Type III is de acute parathyreoïdvergiftiging, welke tot anurie en tot den dood voert, terwijl calciumdépôts in nieren en andere organen worden aangetroffen; het nierweefsel zelf toont daarbij geen chronische veranderingen.

In de derde plaats: de enkele gevallen van renale rachitis, waarbij de glandulae parathyreoideae zijn vergroot gevonden (Langmead en Orr⁹ in 1933, Smyth en Goldman¹⁰ in 1934, Shelling en Remsen¹¹ in 1935 en Kluge¹² in 1937).

In de vierde plaats tenslotte: de volgende indirecte relaties tusschen de glandulae parathyreoideae en de nierfunctie:

- a. een injectie van parathormon wordt bijna onmiddellijk gevolgd door een vermeerderde phosphaatafscheiding in de urine (Greenwald

¹ Journ. o. Exp. Med. 1936. ² Bull. Johns Hopkins Hosp. 1905. ³ Acta Med. Scand. 1920-21. ⁴ Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. 1921. ⁵ J. Mount Sinai Hosp. 1936. ⁶ J. o. Path. a. Bact. 1936. ⁷ Amer. J. o. Pathol. 1935. ⁸ Amer. J. o. Med. Science 1934. ⁹ Arch. o. Disease in Childhood. Aug. 1933 pag. 265. ¹⁰ Amer. J. o. Dis. o. Children 1934. ¹¹ Bull. o. t. Johns Hopkins Hosp. Sept. 1935. ¹² Virchow's Arch. f. Pathol. Anat. 1937.

- en Gross¹, 1926, Albright en Ellsworth², 1929, Albright, Bauer, Ropes en Aub³, 1929);
- b. dit gebeurt echter niet als er nephritis bestaat, daar de excretorische functie dan beschadigd is (Goadbey en Stacey⁴, 1936);
 - c. een parathormon-injectie bij een hond, na totale nierexstirpatie, veroorzaakt geen hogere stijging van het calciumgehalte in het bloed dan bij de geopereerde dieren, welke geen parathormon hebben gekregen. Voor de mobilisatie van het calcium uit het lichaamsdépôt (de beenderen) is dus de aanwezigheid van de nierfunctie noodzakelijk;
 - d. na parathyreoidectomie volgt een verhooging van de phosphatase-activiteit der nier; na inspuiting van parathormon daarentegen een verlaging.

Reeds tevoren had Pappenheimer met Jarret en Peters⁵ in 1935 geprobeerd om het probleem van het onderlinge verband bij den mensch van nierziekte en parathyreoid-vergroting nader tot oplossing te brengen. Voor de proeven gebruikte hij 19 witte ratten van 150 tot 250 Gr, welke op een gemengd dieet leefden, bestaande uit in den handel verkrijgbaar kippenvoer, „mash” genaamd, dat graanvruchten, alfalfa, meel, vleesch, afgeroomde melk, levertraanmeel, sardine olie enz. bevat. Het was bekend, dat ratten hierop goed groeiden en tot vermenigvuldiging in staat waren. De operatie bestond uit een éézijdige nephrectomie, welke in een tweede tempo gevolgd werd door een uitgebreide verwoesting van de andere nier met een thermocauter. Indien de dieren dood gingen of gedood werden, werd ter vergelijking een onbehandeld contrôledier opgeofferd. Post operationem toonden de meeste ratten na de cauterisatie een horizontale of dalende gewichtslijn, terwijl nog verder optraden: slaperigheid, anorexie en ruw worden der haren. De resultaten kwamen hierop neer:

1. De nieren. De ratten werden in 2 groepen verdeeld. Die van de ééne groep, welke 46 dagen na de cauterisatie geleefd hadden en hetzij den natuurlijke dood gestorven, hetzij opzettelijk gedood waren, toonden veel minder nierbeschadiging dan die van de andere groep, welke 113-124 dagen na de cauterisatie in leven waren gebleven. De eerste groep dieren, ten getale van 5, werd aangeduid als groep B met „vroege nephritis”, de tweede groep, eveneens 5 in aantal, als groep C met „late nephritis”. De gecauteriseerde nier van groep C toonde een diffuse en ernstige glomerulonephritis, waarbij 90% van het aantal glomeruli vergroot en bloedloos was. De capillairen waren hyalien ontaard en bevatten korreligen inhoud. De intracapsulaire ruimte was geobliteerd. De tubuli waren verwijd; het lumen gevuld met hyaline massa en het epitheel afgeplat, zoodat het geheel op schildklierweefsel leek. Verder werd een onregelmatige vorming van bindweefsel aangetroffen met een matige infiltratie van lymphocyten. De arteriën en de arteriolen toonden afzetting van fibrine of hyaline massa in de vaatrokken.

Ofschoon de bovenstaande 3 onderzoekers de ontstaanswijze niet konden verklaren, leidde cauterisatie dus inderdaad tot de ontwikkeling van een met beschadiging van de glomeruli gepaard gaande nieraandoening, welke te vergelijken was met de ver voortschreden menselijke glomerulonephritis. Zulke diffuse veranderingen werden niet gezien bij groep B, waarbij de cauterisatie slechts een plaatselijke necrose had teweeggebracht.

¹ J. Biol. Chem. vol. LXVII pag. 1-28, 1926. ² J. Clin. Invest. vol. VII pag. 183, 1929. ³ idem pag. 139, 1929. ⁴ Bioch. J. XXX, pag. 269, 1936. ⁵ Proc. o. Soc. f. exper. Biology a. Med. XXXII pag. 1211, 1935.

2. De glandulae parathyreoideae. Deze orgaantjes werden, terwijl zij nog aan de schildklier vastzaten, in de vloeistof van Zenker gefixeerd en daarna in seriecoupes van 10μ gesneden. De gezamenlijke oppervlakte van alle parathyreoide wefsel in de coupes, verkregen door deze met een planimeter bij een bekende vergrooting als teekeningen te projecteeren, vermenigvuldigd met de dikte der coupes gaf het volumen der bijchildkliertjes aan. Daar vele geopereerde dieren voor den dood aan gewicht verloren, was het juist om de berekeningen niet op het werkelijke gewicht te baseeren, maar op het normale gewicht, dat een dier bij zijn dood volgens de tabellen van Donaldson¹ zou moeten bezitten. Daarom werd telkens het kliervolumen per 100 cM³ lichaamsgewicht bepaald. Inderdaad vonden zij een vergrooting van de glandulae parathyreoideae, welke bij groep C, waarvan de dieren ernstiger nierlaesies hadden en hooger leeftijd bereikten, duidelijker was dan bij groep B. Het gemiddelde volumen bij de contrôledieren was 0,1441 mM³, bij groep B 0,1679 mM³ en bij groep C 0,4117 mM³.

Nu restte den onderzoekers nog de vraag: is er sprake van een celvergrooting of van een celvermeerdering? Metingen aan 250 kernen in de bijchildkliertjes van 5 nephritis-ratten in 2 diameters toonden aan, dat deze gemiddeld een oppervlakte hadden van $8,06 \times 6,2 \mu$, terwijl de contrôledieren een gemiddelde oppervlakte der kernen hadden van $6,8 \times 4,4 \mu$. Ook het protoplasma was vermeerderd. Mitotische figuren werden echter zelden waargenomen. Er was dus geen sprake van numerieke hypertrophie (Tendeloo²), maar meer van een celvergrooting. Niettegenstaande het kleine aantal dieren, was het verschil in het volumen der bijchildkliertjes bij de contrôledieren en bij groep C zoodanig, dat het statistisch zijn waarde behield. Pappenheimer c.s. namen bij hun berekeningen de „standard deviation” in aanmerking.

3. De botten. Na ontkalkt te zijn door een langdurige fixatie in de vloeistof van Mueller, bleken er slechts weinig osteofibrotische veranderingen te zijn en nooit zooveel als bij de „primaire” hyperparathyroidie of bij de renale rachitis het geval is.

Bij de tweede reeks proeven hebben Pappenheimer en zijn medewerkers jongere ratten gebezigd, welke over langeren termijn geobserveerd konden worden. Dezelfde operatietechniek werd gevolgd als bij het voorgaande onderzoek. Na het uitvallen van enkele dieren ten gevolge van premature en incidenteele sterfgevallen, bleven er 16 geopereerde en 12 contrôleratten over. De uitkomsten waren als volgt.

1. De glandulae parathyreoideae. Ook hier konden de resultaten van de vorige experimenten worden bevestigd. Niettegenstaande het lagere lichaamsgewicht waren de glandulae parathyreoideae gemiddeld 100% groter dan die van de contrôleratten: resp. gemiddeld 0,425 mM³ en 0,852 mM³. Berekend op de basis van het bereikte maximale gewicht en vervolgens uitgedrukt per 100 Gr. rat spraken de cijfers een nog duidelijker taal: resp. gemiddeld 0,145 mM³ en 0,343 mM³. Evenals bij den mensch, bij wien er tusschen de bijchildkliertjes van beide sexen een gemiddeld verschil in grootte wordt gevonden van 22%³, had ook de vrouwelijke contrôlerat grotere glandulae parathyreoideae (20%) dan het mannelijke contrôledier⁴. De beteekenis van dit verschil tusschen

¹ The Rat. 1924. ² Grondbeginselen der algemeene ziektekunde. 1922.

³ Pappenheimer en Wilens, Am. J. Path. XI pag. 73, 1935.

⁴ Niet bevestigd door Asdell en Crowell, J. o. Nutrition. 1935.

beide geslachten en zijn mogelijke betrekking tot bepaalde fasen van den geslachtelijken cyclus is door Peters en anderen bestudeerd. De vergroting der bijschildkliertjes als gevolg van de nierreductie overtrof het normale verschil, zooals dit tusschen de mannelijke en de vrouwelijke rat wordt aangetroffen.

2. De nieren. De min of meer ernstige graad der laesies van de nieren werd ter wille van de objectiviteit opgeteekend zonder voorafgaande kennisneming van de vergroting der bijschildkliertjes. Beide bleken nage-noeg parallel te loopen.

3. De botten. Van de 16 geopereerde ratten, die 148 tot 306 dagen na den tweeden ingreep geleefd hadden, waren er twee, waarbij microscopische botveranderingen werden gevonden, welke echter niet noemenswaard waren. De epiphyse was voor den leeftijd normaal. Bij 1 rat (B 7) waren de arteriae nutritiae van de cortex der femora en tibiae door bindweefsel omgeven, waarvan de vezels met calcium geïmpregneerd waren. Er bestond ook een vermeerderde osteoclastische resorptie. Rat H 7 had in het beenmerg velden van bindweefsel en in de ribben een paar osteoclastische haardjes. Overigens werd er bij de andere dieren geen overmatige resorptie van beenweefsel aangetroffen, niettegenstaande de nieren insufficiënt waren en de glandulae parathyreoideae vergroot.

Een derde serie proeven omvatte ratten, die weer jonger waren dan die gebezigd bij de vorige onderzoeken. De 10 tot 15 dagen oude ratjes kregen, na het spenen, een laag calcium-dieet zonder supplement van CaCO_3 . Dit dieet had de volgende samenstelling:

	%	Ca	mG Ca in 100 Gr.
geel mais	54	0,0245	0,0132
volle („whole”) tarwe	16,5	0,0324	0,0053
caseïne (handels)	17,5	0,26	0,0195
gist	10	0,0865	0,0086
		tot. Ca	0,0466 mgr.

Er werden geen speciale antirachitische stoffen toegediend, noch direct zonlicht toegelaten.

Door de techniek van Chanutin en Ferris¹ te wijzigen, hoopte Pappenheimer nog meer nierweefsel te kunnen vernietigen. De polen van de nier, die met een lumbaaalsnede was blootgelegd, werden met een scherpe schaar afgeknipt, waarna de bloedende vlakken met een heet mes gecoaguleerd werden. Er werd geen ligatuur aangelegd. Het overblijvende nierweefsel werd geschat tot op de helft of een derde van de oorspronkelijke grootte te zijn gereduceerd. Na een bepaalden tijd, variërende van 4 dagen tot 3 weken, werd de andere nier geëxstirpeerd. Er was hoegenaamd geen infectie opgetreden. Het resultaat kwam op het volgende neer:

¹ Arch. o. Intern. Med. XLIX, pag. 767, 1932.

1. De groei. De niet geopereerde contrôledieren toonden op dit laag calcium-dieet een voldoende, maar niet geheel normale groeicurve. De geopereerde dieren werden na een zekere groeiperiode in hun ontwikkeling geremd: hun gewichtscurve werd stationnair of ging dalen. Het dwergachtig uiterlijk was, in vergelijking met de contrôleratten, duidelijk waar te nemen.

2. De glandulae parathyreoideae. Reeds Luce¹ had in 1923 gevonden, dat een dieet met een verminderd calciumgehalte tot een behoorlijke vergrooting van de glandulae parathyreoideae leidde. Het gemiddelde volumen per 100 Gr. lichaamsgewicht bij 14 contrôledieren, welke op verschillende tijdstippen gedood waren, bedroeg 0,305 mM³. Bij de 2 vorige series, met een adaequaat calciumgehalte, was dit resp. 0,144 en 0,145 mM³. Bij de geopereerde dieren was de hyperplasie veel groter. Niettegenstaande den geremden groei was het gemiddelde absolute volumen bij 8 geopereerde ratten bijna tweemaal zoo groot als dat bij de contrôledieren: resp. 0,657 mM³ en 0,376 mM³. Het volumen per 100 Gr rat, gebaseerd op het bereikte maximale gewicht, was resp. 0,615 mM³ en 0,305 mM³.

3. De botten. De contrôledieren toonden botveranderingen, welke als een gevolg beschouwd moesten worden van het lage calcium-dieet, maar met een adaequate hoeveelheid fosphaat². Zij waren minder duidelijk dan de veranderingen, welke Shipley, Park, McCollum en Simmonds in 1922³, eveneens met een laag calcium-dieet hebben bereikt. De beenderen boden verder bij het snijden minder weerstand. Er waren geen duidelijke deformiteiten aanwezig en de epiphyses waren weinig gezwollen. Microscopisch zag men de zône van „voorbereidende verkalking“ matig verbreed; de kalkafzetting in de matrix was gestoord. De trabeculae van de spongiosa waren regelmatig van bouw, echter dun, zooals bij de cortex en liepen evenwijdig met elkaar. De trabeculae en de cortex waren omgeven door een osteoïde zoom, die breder was dan normaal. De osteogenese bleek actief te zijn, terwijl niets wees op osteoclastische resorptie of op fibrosis van het merg.

De geopereerde dieren toonden een gansch ander beeld. Naast sterke rachitische misvorming van de thorax met rozenkransvormige verdikkingen en chondro-costale verbuigingen bestond er vermindering van de thoraxruimte en uitgebreide atelectasis van de longen. De polsen en andere lange beenderen bezaten de typische zwelling der epiphyses. Histologisch deed het beeld denken aan de floriede lage phosphor-rachitis, gekenmerkt door een breede en onregelmatige kraakbeenzône, met een bijna volkomen ontbreken van calcium-afzetting in het kraakbeen. Een buitengewoon sterke woekering van osteoïdweefsel in de streek van de metaphyses en rondom de cortex completeerde het beeld.

4. Het bloed. In een vergevorderd stadium van de proefnemingen had één der geopereerde ratten in het bloed een PO₄ gehalte van 10,23 mG %, terwijl bij een contrôledier 7,86 mG % gevonden was.

Op grond dezer proeven meende Pappenheimer c.s. tot het volgende te mogen besluiten. Terwijl het lage calcium-dieet alléén reeds een zekere groeivertraging teweeg bracht, werd deze groeistoornis door experimentele chronische nierinsufficiëntie veel duidelijker, zóó zelfs, dat soms

¹ Journal o. Pathol. a. Bacteriology 1923. ² Pappenheimer, McCann, Zucker: J. Exp. Med. XXV, 421, 1922. ³ Amer. J. o. Dis. o. Children, 1922.

dwerggroei wordt verkregen. Rat AE 4, bijvoorbeeld had een femur van 19 mM en een tibia van 25 mM lengte, terwijl deze beenderen bij de contrôlerat, die eveneens op den 69sten dag was gedood, resp. 28 en 32 mM lang waren. Deze verhoudingen waren dus wel te vergelijken met die bij den mensch. De botafwijkingen waren extreem en geleken op floriede rachitis, met bijna geheel ontbreken van kalkafzetting in kraakbeen en osteoidweefsel. Bovendien leidde het lage calcium-dieet tot vergroting van de glandulae parathyreoideae: 0,532 mM³ per 100 Gr maximaal bereikt rattengewicht in plaats van 0,145 mM³ bij een dier, gevoed met het gemengd dieet, zooals boven beschreven is. Partieele nephrectomie leidde tot nog sterkere vergroting: 1,050 mM³ per 100 Gr maximaal bereikt rattengewicht, tegenover 0,532 mM³ bij het contrôledier.

Bij de vierde en laatste serie proeven werden dezelfde voorwaarden vervuld als in de derde reeks, met dien verstande, dat de ratjes, behalve met een laag calcium-dieet ook nog met 250 mGr % CaCO₃ gevoed werden.

1. De groei. Bij één der ratjes, 5 dagen oud, werd de eene nier gecauteriseerd en 4 dagen later de andere geëxstirpeerd. Het dier heeft nog 29 dagen geleefd en woog bij den dood 36 Gram. Een contrôledier, op denzelfden dag opgeofferd, woog bijna 3 maal zoo veel: 94 Gram. De lengtematen zijn niet vermeld.

2. De nier. Het overblijvende nierweefsel was veranderd tot een hydronephrotischen zak. Microscopisch konden de volgende bijzonderheden vastgesteld worden. Het nierbekken en de nierkanaaltjes waren uitgezet en de epitheelcellen afgeplat. Er waren vele cylinders aanwezig. De glomeruli waren klein, de kapselruimte was door een eiwithoudende vloeistof uitgezet. Er waren geen adhaesies en geen hyaline ontaarding. Een paar verkalkte cylinders werden in de verzamelbuisjes gevonden.

3. De beenderen. Femora, tibiae en ribben gaven het beeld te zien, deels van milde rachitis, deels van „ostitis fibrosa”. Het kraakbeen had een paar niet geheel verkalkte uitsteeksels in de metaphyses. De spongiosa bestond uit onregelmatige dunne balkjes, die gescheiden waren door velden met fibreus merg, waarin vele osteoclasten. De cortex in de streek van de metaphyses was verdund en op sommige plaatsen zelfs geheel vervangen door bindweefsel met veel reuzencellen. Verderop langs de diaphyses was het merg normaal, maar de osteoidzoom was hier en daar duidelijk verbreed. De bijgevoegde hoeveelheid CaCO₃ bleek dus in staat te zijn geweest om de histologische botveranderingen, die bij de 3e proefreeks waren aangetroffen, voor een groot deel te voorkomen. Ter contrôle werd nog op denzelfden dag een rat gedood, die geheel normale botten bleek te bezitten. Andere proeven, met meer of minder CaCO₃ aan het lage calcium-dieet toegevoegd, hebben geen verdere gegevens verstrekt.

4. Het bloed. In een laat stadium van het experiment was het reststikstofgehalte van één der geopereerde dieren verhoogd: 65,4 mGr %, terwijl het contrôledier een gehalte had van 31,9 mGr %.

5. De invloed van parathormoninjecties. Bekend is, dat het lichaam in een toestand van renale insufficiëntie gevoeliger is voor parathormon dan in normalen toestand. Dit komt o.a. door de optredende acidosis. Worden dieren bijvoorbeeld op een zuurvormend dieet (NH₄Cl, vleesch) geplaatst, dan blijkt de werking van het paroidin (= parathormon), welke nagegaan wordt door na de injectie de excretie van calcium in de urine te meten, versterkt te zijn.

Pappenheimer nam nu de volgende proeven: twee ratten, 8 dagen oud, die op bovengenoemde wijze aan de ééne nier geëxcideerd en ge-coaguleerd waren, terwijl 3 dagen later de andere nier geëxstirpeerd werd, kregen 2 dagen daarna dagelijks 2 intraperitoneale injecties van parathormon. In het geheel werd 60-90 E gegeven. De contrôlerat kreeg dezelfde dosis toegediend. 7 Dagen na den 2en ingreep stierven beide ratten. Histologisch toonden ribben, tibiae en femora sterke veranderingen. De submetaphysaire streek was bijna geheel vervangen door fibreus weefsel, dat slechts een paar beenbalkjes bevatte. De cortex was zeer dun en soms totaal verdwenen. Langs de geheele ribben en langs de diaphyses van tibia en fibula bevonden zich veel osteoclasten. Ook het merg in deze botten was fibreus veranderd. Of deze botveranderingen na parathormon-injecties als gevolg van een acidosis beschouwd moeten worden, of van een wijziging in het calcium-phosphor-metabolisme of van een vermindering opneming van calcium, of van andere onbekende factoren, zou, volgens Pappenheimer, nader onderzoek moeten uitmaken.

Het contrôledier toonde weinig veranderingen; de ribben waren normaal, behoudens een verdunning van de cortex met een paar osteoclasten juist onder het kraakbeen. Ook de tibiae femora toonden geen noemenswaardige veranderingen.

Vatten wij de resultaten van Pappenheimer's proeven kort samen, dan is dus gebleken, dat hij erin meent geslaagd te zijn om door middel van operatieve ingrepen een dwergachtigen groei te veroorzaken en wel in de derde serie proeven, waarbij zeer jonge dieren een laag calcium-dieet hadden gekregen en ook in de laatste proefreeks, waarbij één dier 29 dagen na de laatste operatie bijna $\frac{1}{3}$ van het gewicht bleek te hebben van het contrôledier.

De nierlaesie geleeft het meest op een glomerulonephritis. De botveranderingen waren het sterkst bij de geopereerde dieren, die een laag calcium-dieet hadden gekregen en toonden het beeld van de floriede lage phosphorrachitis. Zoodra wat CaCO_3 aan het lage calcium-dieet was toegevoegd ging de beenaandoening op een milde rachitis met ostitis fibrosa gelijken. Hoe jonger dier en hoe sterker nierlaesie, des te duidelijker was de hypertrophie (celvergrooting) van de glandulae parathyreoideae, vooral als tevens een dieet met laag calciumgehalte werd gegeven.

d. KRITISCHE BESCHOUWING.

Zooals uit het voorgaande blijkt, zijn alle onderzoekers, die tot dusver langs experimenteelen weg getracht hebben renalen dwerggroei te doen ontstaan, van de veronderstelling uitgegaan, dat de veranderingen in de nieren daarbij de voornaamste rol spelen. Vandaar dat zij alle een primaire nierlaesie hebben willen

opwekken, welke het meest met hetgeen bij den mensch vaak wordt aangetroffen overeen zou komen. Het zou een chronische nephritis moeten zijn, zóó ernstig en zóó vroegtijdig optredend en zóó lang aanhoudend, evenals dit met de menschelijke nier-aandoening het geval was. Maar, zooals wij gezien hebben, heeft tenslotte het probleem van den renalen dwerggroei zijn oplossing nog niet gevonden en weten we trouwens, dat niet alleen chronische interstitieele nephritis, maar ook vaak aangeboren misvormingen van het uropoiëtische apparaat en evenzoo pyelonephritis¹ als voorlooper van de schrompelnier bij den renalen dwerggroei dienst kunnen doen. Al is het daarom waarschijnlijk, dat de experimenteele methode later, bij het veranderen van ons inzicht in de pathogenese, gewijzigd zal moeten worden, toch zijn wij voorloopig gerechtigd, op de nieren onze volle aandacht te vestigen.

Over de moeilijkheden, welke de experimentator ontmoeten zal, hebben wij, zooals uit het volgende hoofdstuk zal blijken, persoonlijke ervaring opgedaan. Het begint reeds bij de keuze van het proefdier. *Maddox* gebruikte jonge honden, terwijl *Von Balogh* en *Pappenheimer* de voorkeur gaven aan jonge albinoratjes. De voordeelen van de laatstgenoemde proefdieren laten zich in weinig woorden opsommen: deze tamme en weinig kostbare dieren zijn gemakkelijk te onderhouden, zoodat men groote proefreeksen zal kunnen opstellen, terwijl we, dank zij vooral een aantal Amerikaansche onderzoekers, onder anderen *Slonaker*², *Donaldson*³, *Osborne* en *Mendel*^{4 en 5}, over hun biologie goed ingelicht zijn. Bovendien beschikken deze dieren over een groote weerstandskracht bij operatieve ingrepen en infecties (*Chanutin* en *Ferris*⁶). Daarentegen zullen ratten, door hun kleine lichaamsvolumen, slechts in beperkte mate chemische bepalingen toelaten, zooals het vaststellen van het gehalte aan calcium, phosphor en ureum in het bloed en in de urine en van het cholesterinegehalte in het bloed. Het leven van de albinorat duurt ongeveer 3 jaar, wat volgens velen gelijk zou staan met een menschenleven van 90 jaar. De rat leeft dus 30 maal zoo snel als een

¹ Neue Beiträge etc. Virchow's Archiv Bd. 298. 1937. ² J. o. Animal Behavior. Bd. 2. 1912. ³ het uitvoerige klassieke werk The Rat. 1924. ⁴ Feeding experiments. Carnegie Institution. 1911. ⁵ Zts. f. biol. Technik u. Methodik. Bd. 2. 1912. ⁶ Arch. o. Int. Med. 1932,

mensch en reageert dientengevolge op een veel snellere wijze op alle mogelijke omstandigheden. „To food, drugs and alterations in external condition, it reacts with remarkable promptness and while this is very favorable for some sorts of study”, zoo schrijft Donaldson: „it makes it difficult to maintain the animal in a constant condition for any considerable length of time”¹.

De methodiek vormt een tweede punt, waarover de opvattingen uiteenloopen. Maddox bestraalde, vóór de nephrectomie der ééne nier, de andere zóó sterk, dat er bij zijn proefdieren — hetgeen bij den mensch, althans door de huid heen, nooit mogelijk zou zijn² — „glomerulonephritis” ontstond. Door gebruik te maken van een tube en door goed afdekken met een looden plaat werd de nevenwerking op de rest van het lichaam tot een minimum beperkt. Von Balogh en Pappenheimer cauteriseerden of reseceerden gedeelten van de ééne nier en deden dan later nephrectomie aan den anderen kant. Zooals wij later zullen zien ondervinden de ratten meer last van een cauterisatie dan van een totale nephrectomie. Het vermoeden ligt voor de hand dat het gecauteriseerde nierweefsel eiwitafbraakproducten loslaat, welke in het lichaam in circulatie komen. In hoeverre deze giftige stoffen het lichaam beschadigen en tot orgaanveranderingen kunnen leiden, weten wij niet, evenmin als wij ingelicht zijn over de vraag of cantharidine en uraannitraat (Von Balogh) uitsluitend de nieren beschadigen. Volgens de gangbare meening zou dit wel het geval zijn³. Op verschillende manieren is dus geprobeerd, de nieren op zoo weinig mogelijk nierparenchym te laten voortbestaan. De proefdieren van Maddox leefden tenslotte op één beschadigde nier, waarvan de laesie niet in cijfers was uit te drukken. Von Balogh hoopte door zijn operaties de ééne nier, waarmee het dier verder moet volstaan, tot op $\frac{1}{2}$ à $\frac{1}{3}$ te kunnen reduceeren; hoeveel nierweefsel door de cantharidine- of uraannitraat-behandeling verloren ging, was echter niet bij benadering vast te stellen. Pappenheimer cauteriseerde aanvankelijk de overgebleven nier zonder precies te vermelden, hoeveel weefsel hiermee verwoest werd. In de tweede helft zijner proeven leefden zijn dieren naar schatting op $\frac{1}{2}$ à $\frac{1}{3}$ van één nier.

¹ The Rat. 1924. ² Karl Otto: Zur Röntgenbehandlung d. Ureterenfistel nach Klein. Zts. f. Gyn. pag. 1529. 1931. ³ zie E. Poulsson: Lehrb. d. Pharmakologie pag. 303 e.v. 1928.

M a d d o x diende avertine-aether narcose toe, terwijl de twee anderen alleen aethernarcose gaven.

M a d d o x heeft geen contrôledieren gebruikt, V o n B a l o g h evenals P a p p e n h e i m e r daarentegen wél. Deze dieren verschilden slechts in één opzicht van de geopereerde, doordat zij namelijk geen ingrepen hadden ondergaan. Zeer juist lijkt ons de opmerking van C h a n u t i n en F e r r i s¹, die voorstelden om ook de contrôledieren een operatie te doen ondergaan, welke uit een lumbaalsnede zou bestaan, met daarop aansluitende luxatie van de nier en terstond volgende repositie.

Alle 3 onderzoekers achtten het van belang om dieren te nemen, welke tot den zelfden worp behoorden om over zoo goed mogelijk vergelijkbaar materiaal te beschikken. V o n B a l o g h nam, met hetzelfde doel voor oogen, ook nog dieren van hetzelfde geslacht als contrôledieren.

De ouderdom der proefdieren verdiende, volgens aller meening, de volle aandacht; jonge dieren verdienen voor het welslagen der proeven de voorkeur. P a p p e n h e i m e r schroomde zelfs niet om ratjes van 10 tot 15 dagen voor zijn operaties te gebruiken, terwijl V o n B a l o g h zich van 4 tot 5 weken oude ratjes en M a d d o x van 5 weken oude hondjes bediende. In dit verband zij er aan herinnerd, dat M a d d o x bij 2 honden, welke reeds den leeftijd van 5 maanden bereikt hadden, geen lichamelijke groeistoornis heeft kunnen verkrijgen.

Hoewel de renale dwerggroei een zeer samengesteld ziektesyndroom is hebben alle onderzoekers hun pogingen uitsluitend gericht op de mogelijkheid om d w e r g g r o e i te veroorzaken. Zij hebben voornamelijk nagegaan, hoe het met den lichaams-groei gesteld was: M a d d o x bepaalde het gewicht der dieren en mat de lengte van klauw tot klauw in gestrekte houding; V o n B a l o g h ging het gewicht na van het geheele lichaam en ook dat van hart-, lever- en nierweefsel en bepaalde tevens de lengte der femora, terwijl P a p p e n h e i m e r in zijn 3e proefreeks de lengte der femora en tibia vaststelde en bij zijn laatste proefnemingen hoofdzakelijk het lichaamsgewicht registreerde.

Daarnaast besteedde M a d d o x aandacht aan algemeenen toestand, eetlust, spiertonus en habitus en verder aan de veranderingen, welke in het nierweefsel en in de beenderen hadden plaats

¹ Arch. o. Int. Med. 1932.

gehad, benevens aan het calcium-, phosphor- en ureumgehalte van het bloed. Ook V o n B a l o g h heeft nagegaan of alle door hem aan zijn proefdieren waargenomen verschijnselen in het beeld van den menschelijken renalen dwerggroei passen; hij onderzocht niet alleen het nierweefsel, maar ook het bloed op calcium- en phosphorgehalte en onderwierp ook de lever, de botten en de endocrine klieren aan een onderzoek en bepaalde voorts de basale stofwisseling. P a p p e n h e i m e r heeft bijzondere aandacht geschonken aan het beenderstelsel en aan de glandulae parathyreoideae, terwijl hij ook nog het gehalte aan reststikstof in het bloed heeft nagegaan.

Al heeft M a d d o x uit zijn proeven de gevolgtrekking gemaakt, dat één zijner honden een „dwerggroei” had verkregen, toch was hij kritisch genoeg om in te zien, dat dit slechts een stilstand in lichaamsgewicht zonder meer beteekende, waarbij de lengtematen normaal bleven. Er moet natuurlijk ook nog aan andere voorwaarden zijn voldaan, alvorens men de groeistoornis uitsluitend aan het nierweefsel zou mogen toeschrijven. Zoo moet men bijvoorbeeld anorexie, allerlei ziekten en infecties en postoperatieve cachexie, welke de normale lichaamsontwikkeling belemmeren, kunnen uitsluiten. Voorts dient de eisch gesteld te worden, dat het lichaamsgewicht, dat tengevolge van de operatie kan dalen, eerst weer tot de oorspronkelijke hoogte is gestegen, vóór dat men gevolgtrekkingen maakt over de groeicurve. Het is dus vanzelfsprekend, dat de dieren een voldoende langen tijd na de operatie in leven moeten blijven.

Als men verder streng vasthoudt aan de voorwaarden, dat men — zooals dat ook bij den mensch gebruikelijk is ¹ — alléén dán pas den naam dwerggroei mag gebruiken, wanneer er een minimum van 20% lengte-verschil is, dan blijkt, dat geen enkele onderzoeker deze maten nauwkeurig heeft nagegaan. V o n B a l o g h bijvoorbeeld beschreef een rat, welke 4 maanden na de operatie in leven was gebleven en femora bezat, die 2,1 mM te kort waren, zonder daarbij het lichaamsgewicht te vermelden. Van een ander dier behoorende tot een groep, die 30 tot 50% in lichaamsgewicht achter waren, vermeldde hij, dat de femora 1,2 te kort waren. Bij de rat, die 69 dagen geleefd had en waarbij de femora 19 mM en de tibiae 25 mM lang waren, terwijl die bij het contrôle-

¹ Traité d. Méd. d. Enf. 1934.

dier resp. 28 en 32 mM bedroegen volstond Pappenheimer met te zeggen, dat het dwergachtig uiterlijk goed waar te nemen was. Abusievelijk was hierbij de romplengte, welke voor de beoordeeling van een dwerggroei toch noodzakelijk is, niet aangegeven. Ook Von Balogh vermeldde van zijn „dwerg-rat” slechts, dat de vermindering van het lichaamsgewicht 60% bedroeg, zonder er echter de lengtematen bij te vermelden, terwijl eveneens Pappenheimer verzuimde om de lichaamslengte aan te geven van een zijner proefdieren dat 29 dagen na de operatie nog slechts 36 gram woog, bij een gewicht van het contrôledier van 94 gram. Al zijn de cijfers, die Pappenheimer ons weet mede te deelen, zeker treffend — bij één dier een femur-verkorting van 9 mM, ($= \pm 32\%$); en een tibiaverkorting van 7 mM ($= \pm 22\%$), en bij een andere rat een gewichtsverschil van 58 gram ($= \pm 62\%$), toch missen wij noode bij het eerste dier het gewicht en bij het laatste de lengte maten, terwijl voor beide geen gewag werd gemaakt omtrent het al of niet volkomen herstel na de operatieve ingrepen, een voorwaarde, welke terecht door Von Balogh als eisch is gesteld.

Wij zullen nu verder de vraag onder oogen zien of wellicht de waargenomen overige verschijnselen van het ingewikkelde syndroom aan de onderzoekers het recht geeft van experimenteelen renalen dwerggroei te spreken. Volgens de meesten toonde het nierweefsel het beeld van een ontstekingsproces, dat nu eens den naam „glomerulonephritis” verdient (Maddox, Von Balogh, Pappenheimer), soms „nephrose” (Von Balogh) of „compensatoire hypertrophie” (Von Balogh) of ook wel „hydronephrose” (Pappenheimer). Dit laatste vooral is belangrijk, omdat ook bij den menschelijken renalen dwerggroei herhaaldelijk uitgezette nierbekkens gevonden worden, welke zouden berusten op congenitale stoornissen van onbekenden oorsprong. Pappenheimer oppert geen vermoeden over de oorzaak voor de door hem waargenomen hydronephrose. Daar er verkalkte cylinders in de verzamelbuisjes gevonden waren, is het niet onmogelijk, dat daarbij steenen een rol hebben gespeeld.

De aandoening der lange pijpbeenderen, welke Maddox onderzocht heeft, geleeke in haar extremen vorm op het late stadium van het „wollige” type, dat bij renale rachitis waargenomen is (Parsons 1927). Von Balogh vond aan de femora

en aan de ribben pseudorachitische osteoporose. Pappenheimer zag in zijn 4 proefreeksen in een steeds sterkere mate beenveranderingen, die opliepen van lichte osteo-fibrotische veranderingen, tot floriede lage phosphor-rachitis, terwijl daar tusschen in calciumimpregnatie gevonden werd in de bindweefselvezels om de arteriae nutriciae in de cortex van de femora en tibiae, zonder overmatige botresorptie. Bij een geopereerde rat, gevoed met een laag calcium-dieet, waaraan 250 mGr % CaCO_3 was toegevoegd, stelde hij een „milde rachitis” met „ostitis fibrosa” vast.

Aan de endocrine klieren heeft Von Balogh geen afwijkingen gevonden. Pappenheimer kon echter hypertrophie van de glandulae parathyreoideae vaststellen, welke het duidelijkst was bij een zeer jong dier, met een laag calcium-dieet gevoed, waarbij de nier zwaar beschadigd was.

Von Balogh vond vette degeneratie van de lever en verder een vergroot linker hart, hetgeen, sedert de onderzoeken van Chanutin en Ferris over het verband tusschen nierinsufficiëntie en harthypertrophie, geen verwondering meer zal wekken. Het calciumgehalte van het bloed was nu eens normaal (Von Balogh) dan weer verlaagd (Maddox). Het anorganische phosphor in het bloed werd door allen vermeerderd gevonden (Maddox, Von Balogh, Pappenheimer). Bij Pappenheimer had niet alleen het geopereerde, maar ook het contrôledier een verhoogd phosphorgehalte. Het stikstofgehalte van het bloed was een enkele maal verhoogd (Pappenheimer, Maddox), hetwelk in het geval van Maddox 30 dagen na de bestraling weer normaal werd. Het basale metabolisme, dat alleen door Von Balogh vermeld werd, bleek verlaagd te zijn.

Trachten we het voorafgaande te overzien, dan meenen we de gevolgtrekking te mogen maken, dat, afgezien van de onvolledige gegevens omtrent het gewicht en de lengtematen en afgezien van de onvoldoende kenschetsing der teweeggebrachte „nephritis”, Pappenheimer ongetwijfeld het beeld van den renalen dwerggroei heeft weten te benaderen, daar hij niet alleen bij zeer jonge ratten den groei heeft weten tegen te gaan, maar ook een „rachitis” heeft weten op te wekken en een vergrooiting van de bijschildkliertjes heeft tot stand gebracht, zooals ook bij den renalen dwerggroei bij den mensch is gevonden. Met nadruk zij hier echter dadelijk aan toegevoegd, dat

zijn dieren op een dieet geleefd hebben, dat geen vitamine D en een laag calcium-gehalte bevatte, terwijl zij niet aan direct zonlicht waren blootgesteld, allemaal omstandigheden dus, welke belangrijk verschillen van die, waaronder de menselijke renale dwerggroei tot stand komt. De rachitis en de gebrekkige groei bij zijn proefdieren zouden immers veroorzaakt kunnen zijn door het ontbreken van een anti-rachitische stof (Mc Collum c.s., Shipley c.s.), terwijl de hyperplasie van de glandulae parathyreoideae en de dwerggroei het gevolg zouden kunnen zijn van het lage calcium-dieet (Mc Collum¹, Clarke en Smith², Osborne en Mendel³), zooals Luce reeds in 1923⁴ gevonden heeft. Merkwaardig is het, in dit verband er op te wijzen, dat gebrek aan calcium, volgens Du Toit en Malan⁵, bij bepaalde dieren (kalveren, os, geit en varken) tot osteofibrose van de botten kan leiden. Tevens zij hier nog opgemerkt, dat uit recente proefnemingen is gebleken, welk een belangrijke rol vooral de voeding speelt, in verband met de lichamelijke ontwikkeling van het groeiend organisme, niet alleen wat betreft haar hoedanigheid, zoutarm dieet (Clarke en Smith⁶), maar ook wat betreft de geconsumeerde hoeveelheid (Hummel en Barnes⁷). Geen enkele van de bovengenoemde onderzoekers heeft aan bovengenoemde factoren behoorlijke aandacht geschonken.

¹ Mc Collum: Amer. J. o. Hyg. 1921. ² Amer. J. o. Physiol. 1935.
³ J. o. Biol. Chem. 1918. ⁴ J. o. Path. a. Bact. 1923. ⁵ Nature. 1937.
⁶ Amer. J. o. Physiol. 1933. idem 1935. ⁷ Amer. J. o. Pathol. 1938.

HOOFDSTUK III.

EIGEN EXPERIMENTEEL WERK.

a. INLEIDING.

Toen P o l a k ¹ een methode had uitgewerkt om op gemakkelijke wijze bij jonge mannelijke ratjes steenen in blaas en nieren te doen ontstaan, hebben wij gemeend hiervan gebruik te kunnen maken om bij jonge proefdieren door experimenteele steenvorming een beschadiging van het nierparenchym te verkrijgen, waardoor wij in staat zouden zijn, den invloed daarvan op het rattenorganisme na te gaan. Daar, zooals in het eerste hoofdstuk is gebleken, bij den renalen dwerggroei niet alleen chronische ontwikkeling van de nieren of min of meer sterke verwijding der ueteren vaak wordt aangetroffen, maar ook nu en dan steenvorming, hebben wij ons de vraag gesteld of het niet mogelijk zou zijn, door middel van de experimenteele urolithiasis volgens P o l a k bij onze proefdieren renalen dwerggroei te doen ontstaan. Hiermede hebben wij dus een anderen weg ingeslagen dan de drie in hoofdstuk II genoemde onderzoekers.

Hoeveel nierparenchym door de steenvorming te gronde gaat, is niet bekend. Evenmin heeft men daarbij tot dusver den groei en de ontwikkeling van jonge ratten nagegaan. Alleen van geslachtsorganen wordt vermeld, dat deze aan functie niet hebben ingeboet ².

In de vorige bladzijden hebben wij geconstateerd dat degenen, die zich met experimenteelen renalen dwerggroei hebben bezig gehouden, hun onderzoekingen tot een gedeelte van het zeer ingewikkelde syndroom hebben moeten beperken. Ook wij zijn er ons van bewust geweest, dat ons onderzoek — zoowel in chemische als in biologische en histopathologische richting — onvolledig zou zijn en practisch op onoverkomelijke moeilijkheden moest stuiten. Bij dergelijke kleine proefdieren is het vanzelfsprekend onmogelijk om talrijke bepalingen van het bloed en van de urine

¹ P o l a k: Diss. A'dam. 1936. ² A r o n s e n v a n d e r R i j s t: Ned. Tijds. v. Geneesk. 9 Dec. 1936.

te verrichten, zonder hen belangrijke schade toe te brengen. Op haar beurt oefent deze ongetwijfeld nadeeligen invloed op hun voedselopneming, groei en ontwikkeling uit, juist die eigenschappen dus, welke wij nauwkeurig wilden nagaan.

Wij hebben ons daarom voornamelijk moeten beperken tot het onderzoek van den groei en de ontwikkeling der dieren, die behalve hun normale „basis-dieet” bovendien nog 3% CaCO_3 kregen. Daarbij werd echter niet alleen aandacht besteed aan de dieren in hun geheel, maar ook aan alle organen afzonderlijk, waarbij we aan de nieren, de bijschildkliertjes, de beenderen, het gebit en het vaatstelsel tenslotte bijzondere belangstelling hebben gewijd¹. Ook hebben we tenslotte bepaalde symptomen, welke de proefondervindelijke niersteenvorming met zich mee brengt, nader kunnen bestudeeren.

Alvorens wij tot de mededeeling van onze uitkomsten overgaan, zij het ons geoorloofd, op het vraagstuk van de steenvorming nader in te gaan, omdat onze proefnemingen in het bijzonder hierop gebaseerd zijn.

b. UROLITHIASIS.

De vele theorieën, welke op het ontstaan van blaas- en niersteen betrekking hebben, zullen wij hier in het volgende kort samenvatten.

1. *Stuwing*. Of belemmering van afvloed der urine als een primaire (Hunner², Mathé³) of als een bevorderende factor beschouwd moet worden, is vooralsnog moeilijk met zekerheid uit te maken. In ieder geval is het mogelijk, dat zoowel belemmering als vermindering van de diurese het uitstooten van kleine steenkernen kan tegengaan en zodoende uit uitgroeien tot groote steenen kan bevorderen. Het feit, dat mannen gemakkelijker dan vrouwen steenen zouden krijgen, zou zijn oorzaak vinden in een congenitale nauwheid van de urethra in het tweede levensjaar (English, gecit. door Collins). Livermore⁴ neemt aan, dat daarbij een infectie nog als tweede factor fungeert; een bloedstolseltje of een etterig fibrinevlokje zouden volgens hem de kernen vormen, waarop de kristallen kunnen neerslaan. Stuwing alléén behoeft immers niet altijd door steenvorming gevolgd te worden, zooals bij patiënten met hydro-nephrose (Wildbolz⁵), blaasdivertikel of urethrastrictuur duidelijk blijkt⁶.

¹ Hummel en Barnes: Amer. J. o. Pathology, Jan. 1938. ² Journ. o. t. Amer. Med. Ass. 1924. ³ idem 1931. Keyser: Southern Med. Assoc. 1932. ⁴ Southern Med. Journ. Aug. 1925. ⁵ Lehrb. d. Urologie. 1934. ⁶ W. C. Stirling: J. o. Urol. Sept. 1927.

Treffend is echter wel het ziektegeval dat Hunner¹ in 1924 heeft medegedeeld. Eén zijner vrouwelijke patiënten, die keer op keer nieuwe niersteen en kreeg en waarbij, na éézijdige nephrectomie weer steenen optraden in de overgebleven nier, bleef tenslotte vrij van klachten, toen bij haar de ureter stelselmatig werd gedilateerd.

2. Infectie. Bekend zijn de proeven van Rosenow en van Meisser², die bij honden niersteen verwekten door hun tandkassen te infecteeren met kiemen, welke afkomstig waren van tanden, tonsillen en urine van steenlijders; 60% van deze honden kregen niersteen. Niet bij alle proefdieren echter is deze streptococcus van Rosenow gevonden. Een andere bacterie, die voor steenvorming verantwoordelijk gesteld wordt is de zoogenaamde *Salmonella proteus ammoniae* van Hager en Magath³, een microorganisme, dat in staat zou zijn ureum te splitsen in ammoniak en koolzuur en zodoende een chronische incrusteerende cystitis kan verwekken, wanneer men ze in de blaas van honden injecteert. Van deze bacterie, die regelmatig geïsoleerd kan worden uit alcalische urine van patiënten met incrusteerende cystitis, wordt verondersteld, dat ze het neerslaan van urinezouten kan bevorderen. Bij konijnen, die met streptococci geïnfecteerd waren zag Keyser⁴ de beginlaesie als impregnatie van kalkzouten in necrobiotische cellen van de slijmvliezen. Uit deze incrusteerende cystitis geraken sommige partikels los om als calculi verder te bestaan. Het is van belang hierbij op te merken, dat McCarrison bij zijn voedingsproeven de steenvorming vrij geregeld van infectie vergezeld zag, maar ook wel cystitis en pyonephrose zonder steenen vond en soms steenvorming zonder ontsteking (geciteerd naar Polak).

Keyser⁴ neemt twee dingen als vaststaand aan, ten eerste: hyperexcretie door bepaalde stofwisselingsstoornissen, ten tweede: infectie met een specifiek steenvormend microorganisme. Deze bacterie zou volgens Mayo⁵ uit een locale haard komen, nadat een andere bacterie de nier reeds langs haematogenen weg geïnfecteerd heeft.

3. Locale nierlaesie. Ook een locale beschadiging van de nier kan tot niersteenvorming aanleiding geven. Een zoogenaamde catarrh van de urinewegen zou daarbij de vorming van een eiwitachtige kernsubstantie, die sedert Ebstein als een vast bestanddeel van den steen wordt aangenomen, ten zeerste bevorderen. Toen gebleken was, dat ook de fijnste urinekristallen er in normale urine een organisch geraamte op na houden, was deze hulphypothese spoedig van de baan.

4. Leeftijd. Volgens Wildbolz komen niersteen en het meest voor tusschen het 20ste en 40ste levensjaar, den tijd, waarin het organisme niet alleen van de omringende wereld het meest te lijden heeft, maar ook zijn vollen wasdom bereikt. Het blijft evenwel vooralsnog duister op welke manier deze leeftijdsfactor moet worden verstaan.

5. Steenembryo. Randall⁶, zoowel als Hellström, hebben bij den mensch onder het epitheel van de nierpapillen schijfjes gevonden, louter uit calcium bestaande. Dit zijn dus niet met calcium geïmpregneerde epitheelcellen. Deze schijfjes zouden, wanneer de epitheelcellen worden afgestoot, kunnen vrij komen en als steenkernen dienst doen. In dit verband zij herinnerd aan de bij neonati niet zelden voorkomende urinezuur-steen en, die als gevolg van urinezuurinfarcten in de nierpapillen worden opgevat.

¹ Journ. o. t. Amer. Med. Ass. 1924. ² J. A. M. A. 28-1-22.

³ J. A. M. A. 28-1-28. ⁴ J. A. M. A. 13-4-1935. ⁵ Intern. J. Med. a. Surg. Dec. 1929. ⁶ Surg., Gyn. a. Obst. Febr. 1937.

6. *Diathese.* Het samengaan van jicht met uraatsteen, zoowel als de ervaring, dat bij het vóórkomen van cystine-steen tegelijkertijd ook in andere organen overvloedig cystine gevonden wordt, wijst op eenig verband tusschen steenvorming en diathese. Hoe men zich dit verband evenwel moet voorstellen, blijft nog in het duister gehuld. In de meeste gevallen immers wordt slechts 1 nier aangetast en zoo beide nieren steenen bevatten, hebben deze een verschillende chemische samenstelling. Ook de praedispositie van een ontwikkelingsstoornis voor steenvorming pleit sterk tegen deze hypothese.

7. *Familiair voorkomen.* Volgens sommigen zou de constitutie een factor van beteekenis vormen.

8. *Geographische verdeling.* Het steenlijden komt niet overal in gelijke mate voor. Men heeft, zonder nochtans veel steunpunten daarvoor te vinden, de reden gezocht in klimatologische, tellurische of ethnologische invloeden. De bewoners van de gebieden, waar de steenziekte het veelvuldigst voorkomt, — als zoodanig vermeld worden meestal: Britsch Indië, Mesopotamië¹ en Zuid China², waaraan we zeker ook verschillende streken op Java kunnen toevoegen — zouden onder bepaalde hygiënische wanverhoudingen leven en over een weinig geschikt voedsel beschikken. In gebieden, waar hard water gedronken wordt, is men geneigd, daarin oorzakelijk verband met de steenvorming aan te nemen³, hetgeen door Mc Carrison⁴ door proeven op ratten bevestigd kon worden. De hitte zou bij de Arabieren in Mesopotamië een verminderde nierexcretie teweegbrengen; de geloosde urine was volgens Campbell¹ in hooge mate geconcentreerd.

Niettegenstaande de weinig ideale hygiënische omstandigheden, waaronder de Afrikaansche neger leeft, krijgt deze evenwel volgens Hinman en volgens Vermooten⁵ toch slechts heel zelden niersteen. Zoo vond Vermooten⁵ bij voorbeeld in Zuid Afrika onder een miljoen negermijnwerkers slechts 1 lijder aan niersteen. Tusschen 1922 en 1935 werden in dezelfde mijnstreek 126000 blanke en 91000 donkergekleurde patiënten verpleegd. Onder de eerstgenoemden leden er 273 aan nier- en uretersteen, terwijl onder de laatsten slechts 4 maal een nier- of uretersteen werd gevonden, namelijk bij één indiaan, één volbloed neger en twee halfbloeden. De diagnose bij den volbloed neger stond niet eens met zekerheid vast, daar de patiënt cystoscopisch onderzoek geweigerd had. Uit Amerikaansche levensverzekeringstatistieken blijkt evenwel, dat de mortaliteit aan nephrolithiasis bij den neger in Noord Amerika weinig verschilt van die bij den blanke. Een eventueel anatomisch en physiologisch verschil tusschen Kaukasische en Afrikaansche nieren moet daarom wel uitgesloten worden geacht.

9. *Calcium stofwisseling.* In den laatsten tijd zijn stoornissen in de kalkstofwisseling meer en meer in het brandpunt van de belangstelling gekomen. Het eerst is hierop de aandacht gevestigd door Barr, Bulger en Dixon⁶ in 1929, die hebben gewezen op een samentreffen van hyperparathyreoidie met calculosis. Later werd dit bevestigd door Churchill en Cope⁷ en Albright, Aub en Bauer⁸,

¹ Discussie Hager en Magath. Journ. Am. Med. Ass. 1928.

² Principles and Practice of Urology. 1935. ³ Abderhalden, Hanslian Zts. f. Phys. Chemie. 1922. ⁴ Brit. M. J. 1931. ⁵ J.A.M.A. 1937. ⁶ J.A.-M.A. 23-3-29. ⁷ Surg., Gyn. a. Obst. Febr. 1934. ⁸ J.A.M.A. 21 April 1934.

die, naast duidelijke osteoporose, wel eens progressieve calcificatie van de nierschors en niersteenvorming hebben gevonden bij hyperparathyreoidie. In het bloedserum konden zij daarbij een hoog calcium- en een laag phosphorgehalte en in de urine een verhoogde uitscheiding van calcium en phosphor aantoonen. Ook polyurie en polydipsie traden daarbij meestal op en werden toegeschreven aan de verhoogde calcium- en phosphorexcretie. De vermeerderde calcium- en phosphoruitscheiding, die Mc Carrison (geciteerd door Counsellor en Priestley¹) bij zijn voedingsproeven ook kon waarnemen, leidde tot steenvorming. Albright en Baird² vonden in 83 gevallen 23 niersteen. Het calciumphosphaat was in het nierparenchym neergeslagen, zoodat de nierpyramiden op de röntgenphoto duidelijk te zien waren. Bij tien van de 17 gevallen van hyperparathyreoidie werden steenen gevonden, terwijl 7 patiënten alleen klachten over steenlijden hadden. Onder de 17 patiënten waren er 5, die geen botafwijkingen toonden (Albright, Aub en Bauer³).

10. Colloïden en kristalloïden. Op de rol der colloïden bij de steenvorming is het eerst door Ebstein de aandacht gevestigd. In Engeland waren het Ord en Shattock in 1895 (geciteerd door Counsellor en Priestley¹) die eveneens aan de colloïden een rol van betekenis hebben toegekend. Hun theorie zou volgens Counsellor en Priestley later door Lichtwitz en Schade opnieuw opgevat zijn en aan belangrijkheid gewonnen hebben door invoering van het begrip „Schutzkolloïden”.

Algemeen neemt men aan, dat de urine een sterk oververzadigde oplossing is van verschillende zouten. Deze sterke oververzadiging wordt mogelijk gemaakt door bepaalde colloïden, — door Lichtwitz en Schade „Schutzkolloïden” genoemd — die het neerslaan van kristalloïde stoffen tegengaan. Wanneer deze colloïden stollen of in een geltoestand overgaan, gaat een deel van de beschermende werking verloren en zal de oplossende eigenschap voor kristalloïde stoffen kleiner worden. Dientengevolge zullen deze stoffen uitkristalliseeren en op de colloïdvlokken neerslaan; samen vormen zij dan den steenkern. Bij een gelijktijdig ontstaan van veel steenkernen zullen deze met elkaar samenklonteren tot een structuurlooze urinstein. Het ontstaan van een concentrisch gelaagde steen zou men zich eveneens op dezelfde manier kunnen voorstellen. Om den steenkern heen zal door het neerslaan van kristalloïde stoffen de concentratie daarvan verminderen. In deze laag zullen uit de omgeving echter snel nieuwe kristalloïde stoffen diffundeeren, die dan bij voldoende concentratie opnieuw zullen neerslaan en om den steen een nieuwe laag vormen. De radiaire strepen worden door Lichtwitz beschouwd als een groeien van de kristallen in de richting van den diffusiestroom, nadat op een bepaald punt de neergeslagen amorphe massa kristallijn geworden is. (Wildbolz⁴).

Het uitvlokken van het colloïd zou op vele manieren kunnen gebeuren: 1. door corpora aliena, zooals wormen, zijden ligatuurdraden, bilharzia eieren, eieren van trichosomoides⁵, bloedstolsels, staphylococcen⁶ etc. Deze steenen noemt men secundaire niersteen; 2. door een „secretie stoornis” van de niercellen, die zich in een neiging tot neerslaan zou uiten. Deze

¹ J.A.M.A. April 1935. ² J.A.M.A. 21 April 1934. ³ idem. ⁴ Lehrb. d. Urologie. 1934. ⁵ Van Leersum (1933) vond bij zijn ratten die te weinig vit. A kregen, waarna steenen ontstonden, een enkele maal wormeieren in de steenen (1930). ⁶ Hryntschak: Kl. Ws. p. 63. 1933.

stoornis in de functie der niercellen zou leiden tot een veranderde verdeling en hoeveelheid van de colloïden en zou het ontstaan van primaire niersteen mogelijk maken.

Infectieziekten, zooals typhus, erysipelas of osteomyelitis en diatheses, zooals jicht en verder bepaalde ruggemergsaandoeningen zooals syringomyelie — dit laatste bedoeld als een trophoneurotische beschadiging van de niercellen, gepaard gaande met infectie van het pyelum — zouden het uitvlokken van het colloïd kunnen bevorderen.

Deze theorie van de „Schuttkolloïden“, die door velen als de meest aannemelijke wordt beschouwd, heeft men ook door experimenten kunnen steunen. Wij herinneren hier slechts aan de bekende proeven van Keyser¹, die door konijnen met calciumzouten in te spuiten, een vermeerderde uitscheiding van calciumoxalaat wist op te wekken, waardoor deze dieren steenen kregen. Eerst ziet men daarbij een neerslaan van geïsoleerde octaëders en van haltervormige of „tabloid“ kristallen; bij steeds intensiever worden van de excretie klonteren deze alle tezamen tot bolvormige kristallen. In deze theorie passen ook nog andere experimenten, waarbij het gelukt is, door sterke uitscheiding van kristalloïde stoffen in de urine te bewerkstelligen, steenvorming te doen optreden.

11. Voeding. In 1917 deelden Osborne en Mendel² mede, dat zij tijdens hun voedingsproeven met ratten, in 81 van de 857 verrichte secties steenen vonden, die hoofdzakelijk uit magnesium- en calciumphosphaten bleken te bestaan. Later zagen zij deze steenen nooit terug, evenmin bij hun „stock“-dieren, die een normale voeding kregen. Speurende naar de oorzaken van deze steenvorming bleek alras, dat de dieren noch een gebrek aan eiwitten, koolhydraten of vetten hadden, noch te weinig anorganische zouten of in water oplosbare vitaminen in hun voeding toegediend kregen, maar nooit botervet of in vet oplosbare vitaminen. Zij opperden toen het vermoeden, dat wellicht het gebrek aan vitamine A een oorzakelijke factor voor de steenvorming bij de dieren zou kunnen beteekenen. Met een groot aantal jonge albinoratten kon Yoshitomo Fujimaki³ de uitkomsten en de veronderstelling van Osborne en Mendel grootendeels bevestigen. De Lange⁴ heeft de proeven van dezen Japannees met succes kunnen herhalen en ook van Leersum⁵ heeft bij ratten met vitamine A gebrek steenen zien optreden.

Niettegenstaande deze overtuigende proeven uitte Linwood Keyser⁶ in 1935 gegronde twijfel over de belangrijke rol welke door Mac Carrison en Higgins aan het vitamine A gebrek bij den mensch wordt toegekend. Waarom, aldus Keyser, ziet men deze steenvorming hoofdzakelijk slechts bij ratten, een diersoort, welke zoo ver van den mensch af staat? Het optreden van urolithiasis beschouwt hij verder als een laat gevolg van een progressieve ondervoeding en vitamine-gebrek, welke vergezeld gaat van galsteen, cachexie, en veranderingen in de cornea, in de retina en in den tractus respiratorius et digestivus. Deze laatste begeleidende symptomen worden niet vaak aangetroffen bij een steenaandoening, althans in Amerika. Zelfs kinderen, bij wie steenvorming zelden optreedt, aldus Keyser, vertoonen niet vaak de ondervoedingssymptomen, die met vitaminedeficiëntie verbonden zijn.

Een derde bezwaar tegen deze theorie is het sporadisch voorkomen van

¹ zie Keyser: J. A. M. A. 13 April 1935. ² J. A. M. A. 1917, ³ Japan Med. World. 1926. ⁴ Meded. Dienst Volksgezondheid. 1929. ⁵ Ned. Tijds. v. Geneesk. 1927. ⁶ Journ. o. t. Am. Med. Ass. 1935.

keratinisatie van het epitheel bij urolithiasis, hetgeen bij vitamine A gebrek juist één der hoofdsymptomen uitmaakt.

Alhoewel in sommige gevallen van blaassteen bij jongens in bepaalde geografische gebieden, zooals Roemenië, Dalmatië, de provincie Kwangtung in China en Punjab in Britsch Indië het vitamine A gebrek ten gevolge van de graanvoeding in die streken wel waarschijnlijk is (geciteerd door Higgins), neemt dit niet weg, dat men in andere streken, waar ook vitamine A vrije voeding gebruikt wordt, géén steenen ziet optreden.

De Langen¹, die het vitamine A gebrek als een mogelijke oorzaak niet verwerpen wil, acht voor het tot stand komen van de blaassteen op Java nog meer noodig dan een in hoofdzaak uit graan bestaand dieet met een vitamine A gebrek, dat door de bevolking gemakkelijk en goedkoop met bepaalde plantaardige voedingsstoffen, zooals tempeh, kedeleh, pisang, papaja, wortelen, groene groenten en met eendeneieren gecompenseerd kan worden. Naar aanleiding van het feit, dat de blaassteen op Java bij uitstek een kinderziekte is en in navolging van Hutinel, Straub en Zeeman, die beweren, dat voor het ontstaan van keratomalacie niet alleen een gebrek aan vitamine A, maar ook voedingsstoornissen aanleiding kunnen zijn, oppert De Langen het vermoeden, dat ook bij blaassteen darm- en voedingsstoornissen, die in armere streken wellicht veelvuldiger voorkomen, een rol van betekenis zouden kunnen spelen. In het licht van het moderne vitaminen onderzoek², dat door de ontdekking van Castle's „intrinsic en extrinsic factor" in nieuwe banen is geleid, kunnen wij bovenstaande beschouwingen terugvoeren tot een „secundaire of voorwaardelijke vitamine deficiëntie"³, waarbij voldoende vitaminen met het voedsel worden toegevoerd, maar de tractus digestivus ze door bepaalde afwijkingen (braken, diarrhoeën, Gee Hertter's disease, maag-jejunum-colon fistel, tropische en niet tropische spruw, pylorospasmus bij kinderen, etc.) niet kan verwerken.

Nog iets anders heeft deze nieuwe leer ons gebracht en wel het herkennen van lichte symptomen van avitaminose, de zoogenaamde hypovitaminose, het syndroom dus, dat bij de voorwaardelijke deficiëntie wordt waargenomen en dat bij nauwgezet onderzoek⁴ met de hedendaagsche hulpmiddelen⁵ in grootere frequentie wordt aangetroffen, dan vermoed werd. Zoo vonden Jearns, Blanchard en Zentmire⁶ bij 19 tot 32% van een aantal oogenschijnlijk gezonde kinderen, een vitamine A deficiëntie, die niet altijd te verhelpen was wat volgens deze schrijvers op een slechte assimilatie door het lichaam van het vitamine A zou wijzen.

Degenen, die aan het vitamine A gebrek als een belangrijke aetiologische factor voor de steenvorming willen vasthouden, zouden bij de honderden patiënten van Higgins, met steenen, maar zonder gebrek aan vitamine A- of andere voedselbestanddeelen, vanuit dit gezichtspunt moeten beschouwen, of de zienswijze kunnen deelen van Van Veen⁵, die gezegd heeft dat het gemakkelijk verkrijgbaar zijn van een goedkoop voedingsmiddel als vitaminebron, door gebrek aan kennis der bevolking, geenszins het voorkomen van avitaminose behoeft uit te sluiten of ook zich kunnen beroepen op de merkwaardige samenstelling van het

¹ Meded. Dienst Volksgezondheid. 1929. ² Querido: Mds. v. Kinder-gen. April 1938. ³ Groen: N. T. v. G. 25-5-'38. ⁴ B. C. P. Jansen: Gen. Tijds. v. Ned-Indië, 19 Jan. 1937. ⁵ idem 19-10-1937. ⁶ J.A.M.A. 6 Febr. 1937.

„acid-ash” neger-dieet¹: veel vitamine A en zeer laag calciumgehalte.

Het belang van een volwaardige voeding wordt ook nog op een andere wijze belicht. Wij hebben hier op het oog de onderzoeken van Rad-s-ma en Pirngadi, die gewezen hebben op de rol, die de verdeelings-coëfficiënt in de lichaamsvochten van het organisme bij lage vetconsumptie speelt, met dien verstande, dat elke variatie of schommeling van het vetgehalte in het bloed het evenwicht zoodanig kan verschuiven, dat het bloed onder bepaalde omstandigheden minder carotine zal bevatten (Donath en Gorter²).

Het is begrijpelijk, dat na het vitamine A ook aan andere vitaminen de noodige aandacht is geschonken. De vitaminen B en C bleken volgens Fujimaki op de steenvorming bij ratten van geen invloed te zijn. Anders is het evenwel gesteld met het vitamine D, dat zoowel in overmaat (Hou³) als bij tekort (verondersteld door Bliss, Livermore en Prather, en door Saiki⁴) tot het vormen van steenen medewerkt.

In 1933 heeft Saiki terecht opgemerkt, dat het probleem van het ontstaan der steenen niet alleen in verband met bovengenoemde avitaminose maar ook met betrekking tot de minerale stofwisseling bekeken moet worden. Aan deze laatste onderzoeken zijn de namen verbonden van de Britsch-Indische onderzoekers McCarrison en zijn leerling S. Ranganathan en vervolgens van Hou en van Lelesz en Przedzicka, (geciteerd door Polak⁵).

Voor uitvoeriger mededeelingen omtrent het verband tusschen voeding en nier- en blaassteenvorming kan verwezen worden naar de dissertatie van Polak, uit wiens samenvattend literatuuroverzicht wij hier nog enkele punten willen aanhalen.

1. Vrijwel alle schrijvers zijn het er over eens, dat tengevolge van een langdurig tekort aan vitamine A zeker steenen kunnen ontstaan. (Osborne en Mendel, McCarrison, Fujimaki, de Langen, van Leersum, Higgins, Sanestoshi Saiki, Perlmann en Weber, Casparjan en Owtschinnikow, Hou).
2. Deze steenen zijn voornamelijk fosfaatsteenen, (Higgins, Saiki, Osborne en Mendel, Fujimaki, de Langen, van Leersum, Perlmann en Weber, Gasparjan en Owtschinnikow) of wel oxalaatsteenen (McCarrison, van Leersum, Gasparjan en Owtschinnikow), carbonaatsteenen (McCarrison) of hydroxydesteenen (McCarrison).
3. De meeste steenen zijn blaassteenen.
4. Zoowel te veel (Hou) als te weinig eiwit (McCarrison) worden beide als medewerkende factoren beschouwd.
5. Gebrek aan anorganische phosphor zou eveneens tot steenvorming kunnen bijdragen (McCarrison, Hou, Lelesz en Przedzicka).
6. Ook te veel calcium zou steenvorming kunnen bevorderen (McCarrison, Polak), hoewel enkele onderzoekers juist te weinig calcium als oorzaak noemen (Lelesz en Przedzicka).
7. Volgens McCarrison zouden ten slotte sommige graansoorten, vooral tarwe, een onbekende steenvormende factor bezitten.
8. Al deze medewerkende factoren zouden evenwel onwerkzaam zijn, indien er niet tevens een te kort aan vitamine A in de voeding bestond.

¹ Vermooten: J.A.M.A. 11 Sept. 1937. ² Gen. Tijds. v. Ned.-Indië. 13 Sept. 1938. ³ Clin. J. o. Phys. 9, 299. 1935. ⁴ Journ. o. Orient. Med. 1933. ⁵ Diss. A'dam. 1936.

Slechts eenmaal zag een groep onderzoekers steenen ontstaan bij een dieet, dat voldoende vitamine A bevatte (Mc Carrison, Ranganathan).

9. Het is — dank zij de onderzoekingen van Polak — mogelijk gebleken, bij jonge albinoratten in bijna 100% der gevallen nier- en blaassteenen te doen ontstaan, ook als het voedsel voldoende vitamine A bevat, door namelijk slechts voor een overmaat calcium (3% CaCO_3) te zorgen.

Na deze opsomming der theorieën over de onstaanswijze der urolithiasis willen wij tenslotte nog een belangrijk punt naar voren brengen, dat met ons eigen onderzoek in nauw verband staat, en hier in verband met de steenvorming verdient genoemd te worden. Reeds in 1928 hebben Perlmann en Weber¹ opgemerkt dat hun proefdieren met een vitamine A gebrek het beeld toonden van een sterke ondervoeding. Om den invloed van deze ondervoeding nader te leeren kennen, gaven zij² te dien einde aan een nieuwe serie ratten te weinig voedsel, dat echter geheel volwaardig was. In 13% der gevallen trad nu gruis op in de blaas, dat in geringere mate voorkwam en tevens van andere samenstelling was dan bij de eerste proeven. Desniettemin gaat het vraagstuk naar onze meening hiermede een nieuw aspect toonen. Ook Mc Carrison (1931) moest bij het ontstaan van de steenen zijner proefdieren, die te weinig vitamine A en phosphaten kregen, maar veel calcium, aan de begeleidende algemeene slechte voedingstoestand een belangrijke rol toekennen. Door het toedienen van melk kon hij niet alleen de inanitie, maar tegelijkertijd de steenvorming voorkomen.

Zeven jaren later hebben Hummel en Barnes³ nogmaals op dit merkwaardige feit de aandacht gevestigd. Zij meenden de verkalkingen aan aorta, hart en nieren hunner albinoratten, die zij bij bepaalde proeven geregeid te zien kregen, aan de verminderde calorieënopneming van de in groei achtergebleven dieren te moeten toeschrijven.

Zooals wij boven reeds hebben vermeld, is de experimenteele steenvorming volgens Polak voor ons slechts hulpmiddel geweest bij onze pogingen om dwerggroei tot stand brengen. Het spreekt vanzelf, dat wij dezen dwerggroei, als wij er inderdaad in zouden slagen, niet alleen in verband zouden moeten brengen met de urolithiasis, maar ook met het opgenomen voed-

¹ Münch. Med. Wochs. 1928. ² id. 1930. ³ Amer. Journ. o. Pathol. 1938.

sel, alvorens wij gerechtigd zouden zijn dezen dwerggroei als renaal te bestempelen.

c. TECHNIEK EN ALGEMEENE BESCHOUWINGEN.

In navolging van P o l a k ¹ hebben wij voor onze proeven jonge albinoratjes — *mus norvegicus albinus* — gekozen en wel van het mannelijk geslacht, omdat deze volgens de ervaring van P o l a k eerder steenen krijgen dan de wijfjes. Zij werden gevoed met een „basisdieet” waaraan 3% CaCO_3 was toegevoegd.

O s b o r n e en M e n d e l ², die groote ervaring bezitten op het gebied van voedingsproeven, hebben gewezen op de vele goede eigenschappen, welke ratten voor dierproeven bij uitstek geschikt maken. Kleine dieren, vooral ratten en muizen, zeggen zij, maken de bereiding mogelijk van een zuiver voedsel, dat gedurende langen tijd gegeven kan worden, en toch binnen economische grenzen blijft, terwijl de verschillende analyses en wetenschappelijke metingen op grootere schaal kunnen uitgevoerd worden. Zooals wij echter reeds in de inleiding betoogd hebben, kunnen wij deze uitspraak niet zonder bepaalde restricties aanvaarden. Overigens wordt inderdaad de zorg voor dergelijke kleine dieren tot eenvoudige proporties teruggebracht. De proeven kunnen zonder veel moeite vermenigvuldigd en individuele eigenaardigheden daardoor geëlimineerd worden „by force of numbers”. Later zal bovendien blijken, dat ratten zich ook nog om andere reden voor onze proeven goed leenden. Genoemde onderzoekers immers hebben terecht opgemerkt, dat de verschillende stadia van groei en rijpheid binnen een kort tijdsbestek vallen, zoodat de blijvende resultaten, veroorzaakt door een bepaald dieet, binnen korten tijd reeds duidelijk worden en zodoende gemakkelijk geobserveerd kunnen worden. Een volledige inanitie bijvoorbeeld is bij een rat binnen 4 tot 5 dagen op te wekken, terwijl bij een hond — die o.a. door M a d d o x als proefdier wordt gebruikt — daarentegen vele weken daarvoor noodig zijn.

Onze dieren, ten getale van 46, kregen het dieet, dat door P o l a k indertijd voor zijn proeven gebezigd was en de volgende samenstelling had ³:

¹ Diss. Amsterdam. 1936. ² Feeding experiment etc., Carnegie Institution. 1911. ³ Apotheker B l o e m e n was zoo goed om het voedsel voor ons te bereiden.

Caseïne natrium solubile (Brocades en Stheeman)	3%
Droge gist (<i>saccharomyces cerevisiae</i> , bevattende vit. B ₁ , B ₆ , H) ¹	3%
Een bepaald zoutmengsel (zie verder)	2%
Jecovitol „Brocapharm”, bevattende minstens 400 internat. eenheden vitamine A en minstens 125 international. eenheden vitamine D. per cc.	1%
CaCO ₃	3%
Fijn gemalen geslepen witte rijst ²	88%

100%

Dit dieet zullen wij gemakshalve het 3% CaCO₃ dieet noemen. Het bezit een p_H van 7,6 ³.

De 5 contrôledieren kregen alleen het basisdieet — dus zonder toevoeging van 3% CaCO₃ — dat een p_H heeft van 7,2 ⁴.

Het genoemde zoutmengsel bestaat op zijn beurt uit 2 deelen; het eene, de zoogenaamde „extra zouten”, heeft de volgende samenstelling:

FeSO ₄ 7aq (ferrosulphaat)	500	Gram
Na ₂ Si ₂ O ₅ 2aq (natrium silicaat) ⁵	500	Gram
AlK(SO ₄) ₂ 12aq (aluin)	350	Gram
ZnSO ₄ 7aq (zinksulphaat)	200	Gram
CuSO ₄ 5aq (kopersulphaat)	30	Gram
MnSO ₄ 4aq (mangaansulphaat)	30	Gram
NiSO ₄ 7aq (nikkelsulphaat)	10	Gram
CoSO ₄ 7aq (kobaltsulphaat)	5	Gram
Br (bromium)	25	Gram
KJ (kaliumjodide)	0,5	Gram
Na ₂ B ₄ O ₇ (borax, d.i. Na zout van pyroboorzuur)	5	Gram
NaF (natriumfluoride)	10	Gram
As ₂ O ₃ (arseentrioxyde)	0,25	Gram
Na ₂ MoO ₄ 2aq (natriummolybdaat)	5	Gram

te zamen 1670,75 Gram

met een p_H van 5 tot 5,5 .

¹ Voor de nomenclatuur der vitaminen, zie A. Querido: Maands. v. Kindergen. April 1938. ² In Polak's Diss. staat: gemalen witte rijst, zonder verdere vermelding of die ook geslepen is. ³ Gemeten met Universal Indicator. ⁴ idem. ⁵ In het proefschrift van Polak staat abusievelijk: Na₂Si₂O₄.

De bereiding van dit mengsel geschiedt op de volgende wijze. Allereerst wordt het metalloid bromium, dat een vloeistof is en bij kamertemperatuur zeer gemakkelijk verdampt, druppelsgewijs al roerende met het ferrosulfaat in een aarden pot gemengd. Hierna komt het natriumsilicaat aan de beurt. De kleine porties zouten worden tot een mengsel vereenigd en aan de groote hoeveelheid toegevoegd. Het geheel dreigt bij de bereiding tot een steenmassa te verstarren, welke later echter gemakkelijk weer gepulveriseerd kan worden. Deze hygroscopische massa wordt zoo goed mogelijk in een droogstoof, 2 uur lang bij 100 graden Celsius, gedroogd en daarna in een stopflesch droog gehouden. Indien men aldus groote hoeveelheden tegelijk wil bewaren, zal men goed doen, om ze geregeld om te roeren, daar na verloop van tijd de fijnere deeltjes op den bodem zullen zakken.

Het tweede zoutmengsel heeft de volgende samenstelling:

CaCO_3 (calciumcarbonaat)	20 Gram
MgCO_3 (magnesiumcarbonaat)	4 Gram
$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{aq}$ (natriumbifosfaat)	10 Gram
NaCl (natriumchloride)	4 Gram
KCl (kaliumchloride)	12 Gram

te zamen 50 Gram

met een p_{H} van 9.

Beide mengsels worden gebruikt in de verhouding 1,1 : 49, dat wil zeggen: aan 49 Gram van het 2e zoutmengsel voegt men 1,1 Gram extrazouten toe. Gooit men hiervan 0,1 Gram weg, dan houdt men 50 Gram zoutmengsel over, hetgeen bij de bereiding van de verschillende dieeten een gemakkelijk te hanteeen hoeveelheid vormt.

Het voedsel, op bovenstaande manier bereid tot een fijn poeder, werd in pakjes van 500 Gram opgeslagen, om het uitzakken naar den bodem van de kleinere poederdeeltjes, zooals bij het opscheppen uit een groot vat zou geschieden, tot een minimum te beperken. De fijn verdeelde toestand van het voedsel heeft het voordeel, dat het beter voor de verteringssappen der proefdieren toegankelijk is ¹. Het voedsel, dat aanvankelijk een meelwitte kleur had, begon na een week een geelachtige kleur aan te nemen, zonder dat wij daarin echter reden vonden om het af te keuren, terwijl ook de geur van levertraan langzaam aan begon

¹ Osborne en Mendel: J. o. biol. chem. 1917.

te verminderen. Daar wij onzen voorraad echter telkens om de 2 à 3 weken vernieuwden, kan men er zeker van zijn, dat de dieren steeds versch voedsel kregen.

Zooals boven reeds vermeld, hebben wij 38 ratjes van het mannelijk geslacht voor onze proeven gebruikt, waaronder 5 contrôledieren. Deze dieren stamden uit 2 verschillende zendingen, elk van 20 stuks, die we ontvingen uit het Pathologisch-Anatomisch Laboratorium te Groningen. De eerste 20 ratten waren grooter dan die der tweede zending. Wij brachten de dieren onder in 8 kooien, die van I tot VIII genummerd werden. De 5 dieren in elke kooi werden aldus gemerkt om ze van elkaar te kunnen onderkennen:

No. 1 kreeg geen kenteeken en heette voortaan, al naar gelang van de kooi, No. I₁, II₁ enz.

No. 2 kreeg met een 1% methyleenblauw-oplossing een merkteken op den nek en heette I₂, II₂ enz.

No. 3 een blauwe vlek op den rug: I₃, II₃ enz.

No. 4 met een 1% eosine-oplossing een roode vlek op den nek: I₄, II₄ enz.

No. 5 een roode vlek op den rug: I₅, II₅ enz.

Toen wij later genooddaakt waren, 6 ratten in één kooi te moeten bergen, kreeg de 6de rat op den nek een rood en op den rug een blauw merkteken.

Kooi II en IV bevatten slechts 4 ratten: no. 1 tot en met 4. De grootere dieren van de eerste zending werden over de kooien I tot en met IV verdeeld, waarbij kooi I voor de contrôledieren bestemd werd. De kleinere dieren van de 2de zending werden ondergebracht in kooi V tot en met VIII. De dieren waren zeer heterogeen van gewicht en ook van leeftijd; de distributie over de 8 kooien was geheel willekeurig.

Toen wij, na ongeveer 7 maanden, enkele voedingsproeven wilden overdoen, hebben we uit het Pathologisch-Anatomisch Laboratorium te Groningen nog een derde zending ontvangen van 21 ratten — de 2e serie genaamd — welke over 4 kooien verdeeld werden, te weten no. IX tot en met XII, met dien verstande dat in kooi IX de contrôledieren werden ondergebracht en dat in kooi XII zes ratten werden geborgen.

Ook deze 21 ratten waren zeer heterogeen van gewicht en leeftijd. Voor zoover mogelijk werd de verdeling over de 4 kooien zóó gekozen, dat in elke kooi evenveel zwaardere als

lichtere dieren zaten, ten einde steeds de proefdieren met de contrôledieren te kunnen vergelijken.

De rat is iets poikilothermisch; het jonge dier meer dan het oudere. Wonen zij in een groepje bij elkaar, dan zouden zij volgens Hopkins¹, door aan elkaar warmte mede te deelen, beter en sneller groeien. Het is wel eigenaardig, dat één dier (XII₆), ongeveer 60 Gram wegend, dus betrekkelijk jong, dat meer dan een maand met 5 andere ratten te zamen geleefd had, na geïsoleerd te zijn in een aparte kooi, binnen 3 dagen te gronde ging.

Elke kooi had een oppervlakte van 30×40 cM en is 30 cM hoog. Ze verschilde dus niet veel van de kooi, welke Osborne en Mendel voor het bewaren van meerdere dieren aanbevelen en de volgende maten heeft: 30×40×25 cM. Het zou idealer zijn geweest, als we elke rat haar eigen kooi hadden kunnen geven (Slonaker). Een dubbele bodem, bedekt met houtwol, vergemakkelijkte de wekelijksche reiniging, terwijl urine en faeces door de mazen van het houtwol op den bodem terecht kwamen, zoodat de ratten zelf schoon bleven. Van het houtwol bouwden zij een nestje, dat naar gelang van de temperatuur hooger of lager was opgeworpen. De wanden en het dak der kooi waren van traliewerk van ongeveer ½ cM maaswijdte. Door een opening in het dak hing een ongeveer 40 cM lange gecalibreerde reageerbuis, welke dagelijks met versch leidingwater wordt gevuld.

Aanvankelijk leek het, alsof de dieren het best dronken uit een spits toeloopende buis met aan het uiteinde van den conus een opening van ongeveer 3 mM doorsnede, welke in een schuin vlak ten opzichte van de lengteas van de buis was gelegen. Op deze wijze bleef de geheele buis steeds met water gevuld, zoodat eenerzijds het bestaan van een luchtbel werd tegengegaan en anderzijds het contact tusschen tong en waterzuil werd onderhouden. De ervaring heeft ons echter geleerd, dat dit individueel beschouwd moet worden. Er zijn ratten die geleerd hebben, de luchtbel door stooten tegen de buis te doen opstijgen. Van hoeveel belang het is, dat de proefdieren geregeld en gemakkelijk kunnen drinken, zal later uit het verslag onzer proeven blijken.

¹ geciteerd naar Donaldson: „The Rat”. 1924.

Dagelijks, telkens op het zelfde uur van den dag, werd de hoeveelheid gedronken water en genuttigd voedsel gemeten.

Het leidingwater te Sittard is afkomstig van diluvialen grond, wordt uit de bronnen gepompt en zonder bijzondere voorbehandeling direct door middel van stalen buizen naar de verschillende bestemming gedistribueerd. Het gehalte van het water aan calcium- en magnesiumzouten noemt men de hardheid van het water, die in Duitsche, Fransche en Engelsche graden wordt uitgedrukt¹. De gezamenlijke hardheid wordt gesplitst in temporeire of carbonaat hardheid en in permanente of blijvende hardheid. De eerste wordt voornamelijk veroorzaakt door bicarbonaten, de tweede door calcium- en magnesiumsulfaat. Eén Duitsche graad komt overeen met 10 mgr CaO en een hieraan aequivalente hoeveelheid MgO per liter water. Hooge graden zijn meer dan 15 graden D(uitsch). Het water in Sittard nu is zeer hard. De totale hardheid bedraagt 17,5 D. De zouten, die op den bodem van de buizen de openingen dreigden te verstoppfen, noodzaakten ons tot periodieke reiniging. De groote hoeveelheid calcium in het drinkwater wordt door Langstein (geciteerd door Collins) en Abderhalden c.s. aansprakelijk gesteld voor het ontstaan van urolithiasis in het menschelijk lichaam.

Het eten kregen de ratten opgediend, ad libitum, in een leeg „pilchards" blik. Veel morsen deden zij hiermee niet. De hoogte van de voederbak was voldoende om het houtwol tegen te houden. Wel was soms hinderlijk het urineeren en defaeceeren der beesten in hun eigen eten, wat een dagelijksche zorgvuldige reiniging noodig maakte. Later in den loop onzer proeven de onmogelijkheid en nutteloosheid daarvan inziende, hebben wij hun coprophagie toegestaan. Wellicht is trouwens deze voor het normaal gedijen der dieren noodzakelijk, zooals door Osborne en Mendel² op grond van hun uitgebreide ervaring is vastgesteld. Of de reden daarvan gezocht moet worden in de aanwezigheid in de faeces van bepaalde bacteriën of van anorganische zouten of misschien van vitaminen, hebben deze onderzoekers in het midden gelaten. Wij hebben ons beperkt, de kooien één maal per week met water en zeep schoon te maken en ze daarna van een dikke laag nieuw houtwol te voorzien.

¹ P. C. Flu: Leerboek der parasitaire ziekten en der hygiëne, deel III, 1921. ² Feeding Exper., 1911. Zie ook Smith c.s.: J. o. biol. Chem. 1925.

Daar ratten zeer gevoelig zijn voor temperatuursveranderingen (Asdell en Crowell¹), werd de kamer, waarin de kooien zich bevonden, zooveel mogelijk op gelijkmatige temperatuur gehouden. Uit voedingsproeven in vroegere tijden is ook nog gebleken dat de eetlust door de temperatuur in gunstigen of ongunstigen zin beïnvloed kan worden (Rubner²). Voor de ratten zou Hopkins³ de temperatuur om en bij de 18° Celsius willen houden. De kooien werden zoo geplaatst, dat het zonlicht er niet dadelijk op kon vallen. Er werd zooveel diffuus licht toegelaten, dat nauwkeurige observatie der dieren mogelijk was. Tijdens den geheelen proefduur bleven de kooien hun vaste plaats behouden. Lawaai, gedruis of geloop in de omgeving der dieren of opwaaien van stof werd zooveel mogelijk vermeden. In den beginne was er kannibalisme onder de dieren en moesten wij ons het verlies van enkele getroosten. Het lag niet aan de zwakheid van sommige dieren, want zoowel groote als kleine vielen er aan ten offer en evenmin aan grooten honger der belhamels, want dit hebben we door het berekenen van de hoeveelheid genuttigd voedsel kunnen uitsluiten.

Dagelijks werd de hoeveelheid opgenomen water en voedsel genoteerd, liefst steeds op hetzelfde uur van den dag, om vergelijkbare grootheden te verkrijgen. Het gewicht en de lengte der dieren werd eens per week nauwkeurig gemeten. Met behulp van een laboratoriumbalans waren wij in staat het gewicht tot op 1 Gram nauwkeurig vast te stellen. Bij het bepalen van de lichaamslengte hebben we bij de eerste serie proefdieren den afstand gemeten van de punt van den snuit tot aan de basis van den staart, welke door het lengteverschil der haren van staart en romp een tamelijk scherpe grens toont. Voor het meten van de lengte van den staart werd eveneens deze grens gekozen. Bij de tweede serie echter hebben we de methode van Donaldson toegepast, die de lichaamslengte aanneemt vanaf de punt van den snuit tot aan het midden van den anus en de staart van af het midden van den anus tot aan het uiteinde. Deze methode heeft dit voordeel, dat men bij oudere dieren geen rekening behoeft te houden met het overhuiven van de langer wordende romp-

¹ Journ. o. Nutrition. 1935. Zie ook Osborne en Mendel: Carnegie Institution, Feeding exper. 1911. ² Die Gesetze des Energieverbrauchs bei Ernährung. Leipzig 1902. Gecit. door Osborne en Mendel. 1915. ³ Journ. o. Phys. 1912.

haren of met een niet zelden aan de basis van de staart voorkomende alopecie, waardoor de haargrens minder duidelijk wordt. De dieren werden in goed gestrekte houding gemeten: eerst het lichaam, daarna de staart en vervolgens de afstand van klauw tot klauw. Het spreekt vanzelf, dat men deze metingen zeer rustig en nauwkeurig moet verrichten, want als de dieren ook maar eventjes hun kop intrekken of hun rug krommen, vindt men te lage waarden. Wij namen de lengtematen steeds twee maal en bepaalden hiervan het gemiddelde. Ondanks deze voorzorgsmaatregelen zijn de cijfers natuurlijk niet op 1 mM nauwkeurig. Een poging om de lichaamslengte op de röntgenphoto's der dieren vast te stellen hebben we moeten opgeven. De cijfers voor de hoeveelheden van het geconsumeerde drinkwater en voedsel en voor de lengtematen en de gewichten werden in tabellen ondergebracht en graphisch voorgesteld.

Verder werd de reactie en het sediment van de urine onderzocht. Om deze te kunnen opvangen werd veel geduld en behendigheid gevergd. Vaak heeft een kleine handgreep: lichte druk op den onderbuik, daarbij goede diensten bewezen. Begrijpelijkwijze moet men daarbij oppassen, dat een dergelijke manipulatie niet het karakter van een „mishandeling” aanneemt. Osborne en Mendel en ook Smith, Cowgill en Croll¹ hebben hiervoor gewaarschuwd. Op de uitkomsten, wat betreft den groei, zouden zij in zekere mate van invloed kunnen zijn. Van de opgevangen urine kon meestal slechts de reactie bepaald en het sediment onderzocht worden. Voor het doel onzer proeven achtten wij dit evenwel voldoende en namen daarom niet onze toevlucht tot het kooitje van Benedict of de stofwisselingskooi van Mac Calom² of van Henriques en Hansen.

De reactie van de urine werd op de volgende wijze bepaald. Daar wij niet beschikten over apparaten voor de electrometrische bepaling van de waterstofionenconcentratie, moesten wij ons, evenals Sanetoshi Saiki³ bij zijn proefdieren gedaan had, tevreden stellen met de kleuromslag van lakmoespapier, welke bij een p_{H} van 7 verkregen wordt⁴; practisch gesproken dus in het gebied van de neutrale reactie, die bij 18 graden Celsius

¹ J. o. biol. Chem. 1925. ² Polak en Piet: Ned. Tijds. v. Geneesk. 13 Nov. 1937. ³ J. o. Oriental Med. Nov. 1933. ⁴ Leonor Michaelis: Praktikum der physikalischen Chemie. 1926.

overeenkomt met een p_H van 7,07. Wij lieten 9 bufferoplossingen maken met een p_H van 6, 6,4, 6,8, 7, 7,4, 7,8, 8,2, 8,6, en 9. Voor de eerste bufferoplossingen werden KH_2PO_4 en NaOH, in de verhoudingen door E. Mislowitzer¹ aangegeven, voor de 3 laatste boorzuur, KCl en NaOH gebruikt. Den kleuromslag van lakmoespapier, veroorzaakt door deze bufferoplossingen, werd vergeleken met dien door bevochtiging met urine verkregen. Alcalische urine, vanaf een p_H van 7,4 of zure urine vanaf een p_H van 6,8 konden aldus gemakkelijk afgelezen worden, niet echter die met een p_H van om en bij de 7. Reacties, die om de 7 schommelden, werden voor het gemak als neutraal beschouwd en alleen als er een duidelijke kleuromslag was werd de urine als zuur of alcalisch genoteerd.

Alleen verse urine werd voor het bepalen der reacties gebruikt en steeds vochtig lakmoespapier, terwijl ook nooit van de twee eerste druppels werd gebruik gemaakt, omdat deze misschien door gisting in de urinewegen of door bijmenging van inhoud uit de vesiculae seminales min of meer alkalisch waren geworden. De urine werd hoofdzakelijk in de morgenuren onderzocht. Het is aan enkele onderzoekers (Hubbard; Radhma, Streef en Klerks²) gebleken, dat de ochtendurine bij menschen van het blanke ras alcalischer is dan de nachturine en veel alcalischer dan de urine verzameld in 24 uur. Of dit ook voor ratten geldt, is niet bekend. Enkele steekproeven in deze richting wezen er niet op, al zagen wij wel, dat de urine in den loop van den dag van reactie verandert. Om de bepalingen zoo nauwkeurig mogelijk met elkander te kunnen vergelijken, werd de urine telkenmale op een vastgesteld uur van den dag onderzocht en de kleur steeds bij daglicht beoordeeld.

Op geregelde tijden werden, — in den beginne om de 2 weken, later om de 3 of meer — en wel op denzelfden dag, dat gemeten en gewogen werd, röntgenphoto's gemaakt van de geheele rat. Op deze manier hoopten wij ons te kunnen vergewissen, zoowel van het tijdstip, als van de plaats en van het grooter worden der experimenteel verwekte blaas- en nierstenen, terwijl we tevens door middel van de röntgenphoto's eventueel optredende botafwijkingen tijdig zouden kunnen ontdekken.

¹ „Die Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration von Flüssigkeiten, pag. 308. 1928. ² Radhma, Streef, Klerks: Gen. Tijdschr. v. Ned. Indië. pag. 798, 1932.

Bij het photographeeren van een bepaald lichaamsdeel van een proefdier doen zich meestal geen moeilijkheden voor. Men fixeert eenvoudig met beide handen het bepaalde lichaamsdeel voor den focus, zooals dit tegenwoordig zoo vaak gebeurt als routine-onderzoek bij het ijken van het vitamine D. Heel wat meer moeilijkheden moet men trachten te overwinnen, als men een röntgenphoto wil maken van het geheele dier. De rat moet daarbij gefixeerd worden in goed gestrekte houding, opdat de extremiteiten hun gewrichten goed ontplooien en superposities van lichaamsdeelen op elkaar vermeden worden. Aanvankelijk werd geprobeerd, elke kooi van 5 ratten tegelijk te photographeeren. Voor dat doel hadden we een kistje laten maken, waarvan de binnenoppervlakte even groot was als de cassette en in 5 vakken verdeeld was. Het bleek evenwel onmogelijk om de ratjes een bepaalde houding te doen aannemen, want zelfs in de zeer nauwe hokjes wisten zij zich nog om te draaien of op zij te gaan liggen. Toch konden we ons voornemen, de 5 ratjes tegelijk te photographeeren, nog niet prijsgeven, en lieten toen een ijzeren raam maken om de dieren, met lissen aan de pootjes, er op te spannen. Daar ook deze poging mislukte, zijn wij tenslotte er toe overgegaan, de dieren één voor één te photographeeren, door hen met de handen bij de pootjes vast te houden en met den buik plat op de cassette te strekken. De focus-filmafstand was 65 cM. Namen wij als gemiddelde lengte van het lichaam 200 mM en als gemiddelde maximale dikte van den romp 50 mM, dan zou bij dezen afstand, terwijl het dier plat op de cassette lag, de geprojecteerde lengte op de photo volgens een eenvoudige berekening ongeveer 1,66 mM langer zijn dan de werkelijke lengte. Bij kleine organen, zooals de nieren of bij blaas- en nierstenen en bij verschillende skeletdeelen zouden dus de beelden op die photo's ten naastenbij aan de ware grootte der organen beantwoorden. De lage doseering: 100 mA, 38-40 KV en 0,02 seconde, met een 6 KW-buis, maakte het ons mogelijk, zonder bezwaar alle ratten achter elkaar met onbeschermden handen te photographeeren. Toen de dieren grooter werden, moesten wij de doseering opvoeren tot 48 KV en 0,04 sec. Het aantal der proefdieren was inmiddels sterk geslonken, zoodat er voor ons nog geen gevaar bestond. Daar verder de photo's steeds met een tusschenruimte van minstens veertien dagen werden vervaardigd, meenden wij te mogen veronderstellen, dat ook de dieren geen

noemenswaardige schade van de röntgenstralen hebben onder-vonden.

Al waren onze proeven oorspronkelijk uitsluitend met de be-doeling opgezet om de nieren door steenvorming te beschadigen, toch hebben we later ook nog chirurgische ingrepen toegepast. Vier maanden na het begin onzer proefnemingen waren er van de 46 proefdieren — de contrôledieren niet meegerekend — 14 overgebleven. Hiervan vielen er nog 2 af, die bij röntgenogra-phisch onderzoek geen steenen bleken te hebben. Bovendien wer-den de 3 ratten van kooi VI voor voedingsproeven met basis-dieet en benzoasnatricus bestemd. Voor operatieve doeleinden beschikten we dus over 9 ratten, die alle, op één na (II_2), op de röntgenphoto's duidelijke steenen lieten zien en tevens, naar het gewicht te oordeelen, in goeden algemeenen toestand verkeerden. Vier dezer dieren (II_1 , II_3 , II_4 en III_4) werden aan een eenzijdige nephrectomie onderworpen. We exstirpeerden bij voorkeur die nier, welke géén of zeer weinig steenen bevatte, omdat we de hoeveelheid nierweefsel, waarop de dieren moesten voortleven, zoo sterk mogelijk wilden reduceeren. Achtereenvolgens werd bij rat II_1 links, bij II_3 rechts, bij II_4 links en bij III_4 eveneens links nephrectomie verricht.

Bij een tweede groep van 4 dieren (III_3 , IV_1 , IV_2 , en V_2) werd coagulatie van nierweefsel toegepast. Deze ingreep, die over het algemeen minder zwaar is dan die bij de eerste 4 dieren, werd verricht met de bedoeling om meer nierparenchym te sparen dan bij nephrectomie en tevens om meer kans te hebben op een lan-gen observatietijd na deze partieele nierbeschadiging. De over-blijvende 9de rat (II_2), die op de röntgenphoto geen steen-schaduw bezat, werd voor contrôledier bestemd.

Vooraf hebben wij ons bij het cadaver nog eens goed van de ligging der nieren overtuigd. In tegenstelling met de topographie bij den mensch, ligt de rechter nier bij de rat $\frac{1}{4}$ tot $\frac{1}{2}$ nierlengte meer craniaalwaarts dan de linker¹. Het leek ons het best de huidsnede te nemen vlak onder den ribbenboog, evenwijdig loopende met de wervelkolom en ruim lateraal van de lange rugspieren. De huid werd in het operatiegebied, terwijl de rat op den buik lag, grondig bestreken met een ontharingsmiddel, waar-voor Prof. Von Balogh ons welwillend het volgende recept had af-gestaan:

R/ Bariï sulfurati
Amyli tritici
Zinci oxydati aa 15.

¹ Paul Martin: Lehrb. d. Anatomie der Haustiere. 1923.

Dit middel bevrijdde de huid van de haren gemakkelijk en goed, zoo niet beter, dan met een scheermes. We pasten aethernarcose toe. Een kleine glazen trechter, met op den bodem een plukje watten doordrenkt met aether, werd over den kop van het dier geschoven, zoodat de snuit tegen het watje aanlag. Daar de rat op den leeftijd, waarop wij ze opereerden, betrekkelijk resistent is — Von Balogh had voor zijn 4 tot 5 weken oude ratjes slechts enkele druppels aether noodig — was het noodig na eenigen tijd nog wat druppels aether toe te voegen, die wij door de trechterbuis lieten inloopen. Nooit hebben wij, zooals Kojima gedaan heeft, onze toevlucht behoeven te nemen tot chloroform. De oogen bleven gedurende de narcose open; de cornea reflex was opgeheven. De huid werd nu ruim geïodeerd en met steriel gaas bedekt. De straffe huid werd gekliefd over een lengte van ongeveer 1 cm en eveneens de dunne bleekrose spierlaag, die dan te voorschijn kwam en tusschen 2 pincetten werd opgetild. Als de incisie goed lateraal van de lange rugspieren lag, opende men met deze tweede incisie de buikholte. Het buikvlies is zóó dun, dat dit niet afzonderlijk werd opgemerkt. Links lag de nier in de diepte bloot, rechts moest soms een leverkwab worden opgetild om de nier zichtbaar te maken. Ze werd nu aan het op de oppervlakte vastzittende vetweefsel naar boven getrokken, waarbij een lichte vingerdruk van den helper bij de operatie op den bovenbuik goede diensten bewees om haar te luxeren. Nadat de vliezige bindweefselkapsel was afgeschoven werd de tamelijk lange vaatsteel uit het omgevende vetweefsel vrijgemaakt. Een dunne zijden draad werd dan om de vaten en den ureter tezamen heen gelegd, onder den gaasteugel, die de nier gevangen hield en vervolgens werd de exstirpatie voltooid. Spierwand en huid werden afzonderlijk gehecht en de wonde bedekt met een gaasje met collodion. De bloeding bij de operatie was doorgaans buitengewoon gering. Nooit is een arteriekleem voor het stelpen noodig gebleken; even deppen was altijd voldoende. Tweemaal is bij het exstirperen van een nier een weinig urine en gruis in de buikholte geloopt. Deze 2 ratten (II₄ en III₄) hebben de operatie niet lang overleefd.

Bij de coagulatie werd eveneens de nier naar buiten gebracht en door middel van een gaasteugel gefixeerd, waarna beide polen met een schaar werden afgeknipt¹. Dit moet voorzichtig geschieden, omdat men bij een bestaande hydronephrose veel kans heeft om het nierbekken te openen. Dit is ook ons éénmaal overkomen; de betreffende nier hebben wij toen maar geëxstirpeerd. De bloedende wondvlakken werden dichtgecoaguleerd. Bovendien werd nog op 7 plekken het nierweefsel zóó diep geschroeid, dat men zeker kan zijn, dat ook het merg beschadigd was. Hoeveel van het nierweefsel door deze methode verwoest wordt, is natuurlijk niet bij benadering te zeggen. Ten slotte werd bij het contrôledier een schijnoperatie uitgevoerd: de nier werd alleen maar geluxeed en dadelijk daarna weer op haar plaats gebracht.

De nephrectomie duurde hoogstens 5 minuten, gerekend vanaf de huidincisie tot en met het sluiten van den buikwand. De coagulatie duurde iets langer, namelijk 7 tot 8 minuten. De ratten, die eenmaal in narcose, ongeveer 10 minuten lang in dezen toestand bleven, hebben ons allen tijd gegund, de operatie zonder haast ten einde te brengen. De dieren kwamen na de operatie ieder afzonderlijk in een kooi te liggen, terwijl de tem-

¹ Volgens gewijzigde techniek van Chanutin en Ferris. Arch. o. Int. Med. 1932. Zie ook Pappenheimer. J. o. Exp. Med. 1936.

peratuur tot boven 20 graden Celsius werd opgevoerd. Zij herstelden zich over het algemeen spoedig en dronken 's avonds reeds uit hun water-reservoirs. Op den eersten dag na de operatie hebben vrijwel alle dieren gegeten en gedronken. Toch leek het alsof de gecoaguleerde dieren meer last van den ingreep hadden te doorstaan dan de genephrectomeerde. Vermoedelijk moet dit worden toegeschreven aan de afbraak-producten, welke bij de verbranding in de bloedvaten geraken. Bij de helft der geopereerde dieren zijn de wonden per primam genezen. Bij drie dieren zijn de wonden wat uit elkaar geweken, maar ook deze waren toch binnen 8 à 10 dagen gesloten. Slechts bij één trad een lichte infectie op, welke echter reeds binnen 12 dagen genezen was. Geen enkel dier heeft peritonitis gekregen. Deze gunstige uitkomsten mogen we misschien voor een deel toeschrijven aan het feit, dat we ons bij de operaties streng gehouden hebben aan de voorschriften van de steriliteit. Voor een ander deel echter is dit, zooals Chanutin en Ferris¹ terecht opgemerkt hebben, waarschijnlijk te danken aan de groote resistentie der albinoratten voor postoperatieve infecties. Chanutin en Ferris hebben bij hun nieroperaties ook nooit peritonitis of nieretting gezien. Nu en dan echter waren zij genoodzaakt, wat bij ons nooit behoefde, een oppervlakkig absces te incideeren, hetgeen wel begrijpelijk is, als men bedenkt, dat de operatieinstrumenten, in 95% alcohol gedoopt, door hen voldoende steriel geacht werden.

Bij alle dieren, die gestorven waren, werd obductie verricht. De cadavers werden vervolgens in toto in 10% formaline gefixeerd voor nader histologisch onderzoek.

d. „KLINISCHE” OBSERVATIE.

Wij hebben bij onze proeven de beschikking gehad over 56 mannelijke abinoratten. Hiervan zijn 46 dieren gevoed met basisdieet, waaraan 3% CaCO_3 was toegevoegd, terwijl de tien overige, welke als contrôledieren dienst deden, op basisdieet alleen hebben geleefd. Met de observatie van de dieren zijn we dadelijk begonnen bij het inzetten van de dieetproeven. Het eerste, wat ons daarbij opviel, was, dat de met CaCO_3 -dieet gevoede dieren wel in het allereerste begin onzer proeven, maar later minder gretig het hun voorgezette voedsel tot zich namen. Deze geringere eetlust der CaCO_3 -dieren in vergelijking tot de contrôledieren, die alleen basisdieet kregen, hebben wij ook bij de tweede serie proefdieren opgemerkt. Deze anorexie vinden wij ook beschreven bij ratten, die met een ander onvolwaardig dieet werden gevoed, namelijk een voedsel met een laag-zoutgehalte (Eppright en Smith²). In de eerste periode na de operatie was de

¹ Chanutin en Ferris: Experimental renal insufficiency etc. Arch. o. Int. Med. 1932. Zie ook Donaldson: „The Rat”, 1924.
² Journ. o. Biol. Chem. 1937.

opneming van voedsel doorgaans zeer gering. Korten tijd later echter namen zij het 3% CaCO_3 voedsel weer gaarne op.

Ook van het water, dat hun in de reeds genoemde reageerbuisen aangeboden werd, maakten de dieren gretig gebruik. Ze waren levendig en sprongen of in het rond, als wij de kooien naderden of kropen op een hoopje bij elkaar in den versten hoek. Later waren zij meer aan ons gewend en naderden zonder schroom onze handen, als wij ze voor het geregeld onderzoek voor den dag wilden halen. Vooral 's avonds waren zij zeer beweeglijk, hetgeen zeer begrijpelijk is, daar ratten immers vooral 's nachts hun volle activiteit ontwikkelen of daar, om de woorden van Slonaker te gebruiken: „the albinorat is nocturnal in its habits”.

Rat VI₁, die op een voor ons onverklaarbare wijze plotseling dd. 24-XII-'37 sterk oedeem van het praeputium en tegelijkertijd een sterk uit het lichaam vooruitgeschoven penis kreeg, lag stil in onbewegelijke houding zacht te piepen¹. De oorzaak van dit oedeem kan niet liggen aan een obstructie in de urethra, daar het dier veel en spontaan urineerde, terwijl op de röntgenphoto dd. 18-XII-'37 nog geen blaassteen te bekennen was. Rat VIII₁, die dd. 18-X-'37 succombeerde, had een blauw praeputium; bij de sectie vonden we 2 speldeknoopgrote steentjes in de blaas. Of er in dit geval wel verband tusschen beide bestond, was niet met zekerheid uit te maken. Ook rat XI₂ kreeg dd. 26-III-'38, evenals rat VIII₁, een sterk opgezwollen cyanotisch praeputium. De mictie vond spontaan plaats. Op de röntgenphoto dd. 22-III-'38 kon geen steen worden vastgesteld. Wel vertoonde rat VI₄ tegelijkertijd gedurende korten tijd een vermeerderden dorst. Deze afwijking van de penis werd ook door Asdell en Crowell² (1935) beschreven. Zij zagen bij een aantal proefdieren, die door middel van een volwaardige voeding maar met te weinig calorieën, in hun lichamelijke en sexuele ontwikkeling geremd waren „a protrusion from the sheath”, „and a condition resembling mild strangulation”. De oorzaak zochten zij in de mannelijke geslachtshormonen „causing an hypertrophy of the penis at a time when the general body development was insufficient to accomodate it, thus resulting in a disharmony of the relative size

¹ zie voor het uiten van bepaalde geluiden door de rat, varierende van tiepen tot scherp piepen: Donaldson „The Rat”, 1924. ² Journ. o. Nutrition. 1935.

of the parts (i.e. penis and sheath) and a distortion of the penis". Histologisch werd oedeem van de oppervlakkige lagen van het normaal ontwikkelde corpus spongiosum vastgesteld. De testes waren nagenoeg normaal.

Bij het begin der proeven was de vacht der dieren gelijkmatig, wit en glanzend. De contrôledieren behielden deze mooie vacht tijdens den geheelen duur der proef, alleen met dit verschil, dat de haren na verloop van tijd ongelijk van dikte en lengte waren geworden. De meeste dieren, die een 3% CaCO_3 -dieet kregen, toonden reeds na 2 weken duidelijke verschillen met de contrôledieren; hun haren waren zeer slordig en ongelijkmatig, terwijl de kleine dieren, die ongeveer 40 tot 60 Gram wogen, bovendien vele haren verloren. Na 7 maanden bleek dit verschil in het uiterlijk der vacht bij het meerendeel der dieren nog altijd te bestaan.

De proefdieren van de eerste serie hadden alle twee of meer, symmetrisch loopende, lange, tamelijk scherp begrensde, overal even breede strooken op den rug, waar de haren gelijkmatig korter waren dan elders, zooals bij de experimenteele panmyelophthysis bij ratten door György c.s. zijn beschreven. Bij de tweede serie dieren hebben wij dit verschijnsel niet aange troffen.

De schurft zetelde bij voorkeur op snuit, staart, ooren, om de oogen, op de voetruggen, om den anus en nu en dan aan de penis, allemaal gebieden dus, waar de haargroei gering is of geheel ontbreekt. Slechts zelden werd schurft aangetroffen op den rug en op den nek, tusschen de lange rompharen. Zij manifesteerde zich als bruine korstjes of roestkleurige verhevenheden, die na verwijderen — hetgeen niet als onaangenaam werd ondervonden — soms een bloederige plek achterlieten. De eigen krabeffecten van de dieren lieten eveneens bloederige sporen op de huid achter en niet zelden ontstonden er kale plekken. Reeds eerder werd vermeld, dat schurft bij de contrôledieren slechts heel sporadisch en dan nog meestal heel miniem op ooren en staart voorkwam. Wij hebben gezocht of er verband bestond tusschen de röntgenologisch vastgestelde steenvorming en de schurft. Een betrouwbaar oordeel hierover konden we alleen bij het begin der proeven krijgen, want later was dit door het optreden van complicaties, zooals hydronephrose, enz. en door allerlei andere omstandigheden onmogelijk. Rat VI₄, die na 6½ maand (dd. 26-II-'38 3% CaCO_3 -voeding röntgenologisch nog geen steenen

toonde, bleef merkwaardigerwijze van schurft verschoond. In de 2e serie proefdieren hebben wij echter geen voorbeeld van een dergelijk parallelisme aangetroffen.

Op grond van onze ervaring meenen we, in tegenstelling met Polak¹, te moeten opmerken, dat er een duidelijk verschil bestaat in den algemeenen toestand der beide diergroepen, welke met verschillend dieet werden gevoed. Eenerzijds de contrôle-dieren, die regelmatig groeiden, een fraaie witte, gelijkmatige, dikke, glanzende vacht behielden en heel weinig last hadden van schurft, anderzijds de 3% CaCO_3 -dieren, die voor het grootste deel zich ongelijkmatig ontwikkelden, dikwijls een slordige, ruige vacht toonden, met haren van ongelijke lengte en vaak uitvallend en die bovendien zeer sterk onderhevig waren aan schurft.

Er bestonden trouwens nog meer verschilpunten, waarover later nader uitgeweid zal worden. Hier willen we alleen nog wijzen op het kannibalisme, waartoe de dieren, gevoed met het dieet, waaraan 3% CaCO_3 toegevoegd was, in staat waren, terwijl dit bij de contrôledieren geheel niet voorkwam. Dit kannibalisme trad in 3 kooien op, te weten kooi VII (no 3 als slachtoffer), kooi IV (no 3 en 4 als slachtoffer) en kooi III (no 1 en 5 als slachtoffers). De oorzaak daarvan kon, wat kooi IV betreft hoogstwaarschijnlijk worden toegeschreven aan de verminderde voedselopneming, want 4 dagen voor den fatalen dag daalde namelijk de consumptie per kooi van 45 tot 30 gram en schomelde verder tusschen 20 en 30 gram. Waarom de dieren minder voedsel gebruikten, hebben wij niet kunnen achterhalen. De uitwendige omstandigheden waren voor alle kooien ongeveer gelijk. Misschien is het 3% CaCO_3 -dieet met zijn gevolgen hierbij van beteekenis geweest? In de andere gevallen, waarbij rat VII₃, IV₃ en III₅ ten offer vielen, heeft honger geen rol gespeeld, zooals uit de voedseltabellen kon worden afgeleid. Wel was het opvallend, dat al deze 3 ratten als de kleinste in hun kooien hebben gegolden. Maar ook deze factor is zeker niet van doorslaggevende beteekenis geweest, want rat III₁, die het slachtoffer werd van haar drie makkers, was op één na de zwaarste in haar kooi. Ook bij de 2e serie proefdieren is kannibalisme enkele malen voorgekomen.

Het is vermeldenswaardig, dat de tweede zending dieren van de eerste serie, die kleiner waren dan de eerste zending, het eerst

¹ Diss. A'dam. 1936.

uitsierden. Binnen 2 maanden was kooi VIII, waarin 3 ratten zaten, geëlimineerd; 2 maanden later volgden kooi V en VII. Juist de bewoners van deze kooien hadden het meest van de schurft te lijden. Een verband tusschen den jongen leeftijd en het voor dien ouderdom mogelijk inadaequaat voedsel is daarom naar aanleiding van het bovenstaande moeilijk te leggen. Wel was echter opvallend, hoe goed elke contrôlerat, ook de kleinste, op het basisdieet reageerde, in vergelijking met de 4 bijbehorende 3% CaCO_3 -dieren van ongeveer hetzelfde gewicht. Slechts één rat van 50 Gram, die 3% CaCO_3 -dieet kreeg, groeide bijna even snel als de contrôlerat. Wij zijn daarom geneigd aan te nemen, dat de slechte algemeene toestand de schurft stimuleert. Omgekeerd zal de schurft, die aanleiding geeft tot krabeffecten, alopecie en minder goeden algemeenen toestand voor de rat zeker een slechten invloed uitoefenen op de voorwaarden om goed te gedijen. Moeilijk, ja, onmogelijk is het uit te maken of deze slechte algemeene toestand ten slotte primair zijn oorsprong vindt in het voorkomen van steenen in het uropoiëtische apparaat of dat de kwantitatieve en kwalitatieve voeding, eventueel voorhanden darmparasieten en indigestie¹ mede gewicht in de schaal leggen. Daar deze vraagstukken met onze doelstelling ten nauwste verband houden, hebben wij tamelijk uitvoerig vele factoren, welke de opneming van voedsel kunnen beïnvloeden, besproken en komen daarop in de bladzijden over „groei en voeding” nog nader terug.

Contrôlerat I₁ heeft door onbekende oorzaak op den linker kaakhoek een absces gekregen, dat mogelijkerwijze in een speekselklier zijn oorsprong had.

Vele dieren, die volgens röntgenologisch onderzoek steenen in de urinewegen hadden, verloren hun normalen turgor. Zij bleven wel levendig, maar voelden slap² aan, onder anderen rat II₃. Nadat in Augustus, de eerste maand van onze proefnemingen, 3 ratten, in September 4, in October 8, in November 2, in December eveneens 2 en in Januari weer 2 dieren gestorven waren, leek het alsof de rest onzer proefratten, die aan den dood waren ontsnapt, veel meer weerstand hadden gekregen. Inderdaad was

¹ Osborne en Mendel: Feeding exper. Pag. 19. 1911. ² Vergelijk bijvoorbeeld Maddox's proefhond.

het opmerkelijk, hoe bij rat II₃, die eenzijdige nephectomie had ondergaan en een kolossale steenmassa in de andere nier had, langen tijd levendig en monter bleef, al zullen de onbedwingbare polydipsie (zie watertabel) en een vermoedelijke compensatoire hypertrophie¹ van de overgebleven nier aan het zoo lang stand houden niet vreemd zijn. Ook op de röntgenphoto's van de aan één kant gecoaguleerde ratten III₃ en IV₂, dd. 26-II-'38, waren eveneens formidabele nierconcrementen in de nier aan de andere teekenen van nierinsufficiëntie. Ongetwijfeld beschikten zij dus over een voldoende hoeveelheid functioneerend nierweefsel. Al zijde te zien. Deze dieren toonden hoegenaamd geen klinische bleek uit het röntgenologisch onderzoek, dat zich geen steenen in de gecoaguleerde organen bevonden, toch kon op grond daarvan het mogelijke bestaan van een hydronephrose met gruis niet uitgesloten worden geacht. Volgens v o n B a l o g h² kan trouwens het gecoaguleerde nierweefsel in meer of mindere mate regenereren. Van den anderen kant is ons echter bij obducties gebleken, dat een gecoaguleerde nier ook zoodanig verwoest kan worden, dat er van het geheele orgaan slechts een rijstkorrelgroot stompje littekenweefsel overblijft; dit zagen we bijvoorbeeld bij rat IV₂. Bij de ratten III₃ en IV₁ was bij obductie zelfs niets meer van een nier te zien. In ieder geval bleek hieruit, dat het mogelijk is om het nierweefsel tot op een minimale hoeveelheid, zoo niet geheel, door coagulatie te vernietigen. Wij hebben het echter niet in onzen macht om door middel van deze methode den graad der reductie van het nierweefsel precies te doseeren.

De concrementophooping in nieren en blaas kunnen soms een dergelijke grootte bereiken, dat zij als hobbelige stuitergroote knobbels in den buik te voelen zijn. Voorzichtig betasten daarvan schijnt voor de dieren niet bijzonder onaangenaam te zijn.

e. ROENTGENONDERZOEK.

Wij hebben bij het photographeeren der dieren er naar gestreefd de beelden zoo perfect mogelijk te krijgen. Na een minder geslaagde opname werd steeds een tweede gemaakt en op deze wijze is het ons gelukt, zelfs nog heel kleine steendeeltjes of gruis te achterhalen. Zodoende kon ook het vroegtijdig optreden van

¹ Allen, Bollman en Mann: Arch. o. Pathol. 1935. ² Central-blat f. Allg. Path. u. Path. Anat. 1935.

steen en ontdekt worden. Van den anderen kant waren we ons bewust van onze tekortkomingen, want er liggen te veel voetangels en klemmen om een bepaalde schaduw op de photo zoo maar als steentjes of gruis te willen diagnostiseeren. Bij obductie is het ons meermalen gebleken, dat fijn verdeeld gruis op den bodem van de blaas hoegenaamd geen schaduw gaf op de photo's, welke nog denzelfden dag kort er vóór gemaakt werden. Er werken immers vele factoren mee aan het tot stand komen van een zichtbare schaduw. Vooropgesteld dient te worden, dat men hooge eischen moet stellen aan de toegepaste photographische techniek. Het beeld op de photo is natuurlijk afhankelijk van den chemischen aard van het te photografeeren object¹; verder moet de grootte van het voorwerp niet dalen beneden een zeker minimum; superpositie-beelden² moeten angstvallig vermeden worden; de grootte van het contrast tusschen object en zijn omgeving moet aan bepaalde voorwaarden voldoen. De eerstgenoemde twee factoren zijn onder andere van invloed op het absorptievermogen van het voorwerp voor röntgenstralen, daar de dichtheid van de stof rechtstreeks evenredig is met het absorptievermogen. Is dit gelijk of bijna gelijk aan het omgevende weefsel, dan zal het concrement onzichtbaar blijven.

Het dierlijk lichaam is samengesteld uit verschillende weefsels en is diengevolge een complex van verschillende dichtheden, die echter, uitgezonderd het bot, de longen en het vetweefsel, elkaar nabijkomen. Stelt men de dichtheid van water voor door het getal 1, dan kunnen de weeke deelen van het lichaam eveneens door 1 worden aangeduid; urinezuur door 0,97 en xanthine door 1, dat wil zeggen, dat beide laatste stoffen onzichtbaar zullen blijven; daarentegen zullen bij voorbeeld cystine, met een dichtheid van 1,18, ammonium-magnesiumphosphaat, met een dichtheid van 1,20, phosphorzure kalk: van 1,25, calcium carbonaat: van 1,33, calciumoxalaat: van 1,36 en bot: van 5, duidelijk schaduwen geven³.

De meeste der bij onze proefdieren verwekte steenen zouden volgens Verkooren⁴ hoofdzakelijk uit calciumcitraat bestaan, een stof die, voorzoover wij weten, nog niet empirisch met de andere meer bekende bestanddeelen van niersteen is verge-

¹ Glasscheib: Allgemeine Röntgenkunde, 1936. ² Bronkhorst: N. T. v. G. 1937. ³ Alban Köhler: Grenzen des Normalen im Röntgenbilde. 1931. ⁴ N. T. v. G. 13-2-'37.

leken. Ze blijken bij een bepaalde grootte duidelijke schaduwen te geven, die zeker niet onderdoen voor de beelden van oxalaat-steenen, welke wij in de menschelijke pathologie plegen te zien. Het dunne rattenlichaam biedt bovendien het voordeel, dat de structuur der steenen duidelijk te voorschijn treedt en zelfs speldeknoopgrootte concrementen voor het oog zichtbaar kunnen worden.

1. *Waarneembaarheid der steenen.*

Er bestaat een toestand van zeer fijn verdeeld gruis, tot poedervorm toe, die om reeds genoemde physische redenen onmogelijk op de photographische plaat vastgelegd kan worden. Bij het waarnemen van „den vroegsten steen” mag dan ook niet verondersteld worden, dat niet voordien eventueel een concrement aanwezig is geweest. Soms was op onze photo's de schaduw zoo klein, dat slechts een der volgende opnamen, na zekeren tijd, de diagnose bevestigen kon. Sommige schaduwen, die op een volgende photo niet meer voorkwamen, moesten met een vraagteeken aangeduid worden. Wij lieten dan dus de mogelijkheid in het midden, dat er inderdaad een steen aanwezig was geweest en het verdwijnen hiervan eenvoudig aan uitscheiding te wijten was. Deze diagnose a posteriori behoefde geen twijfel achter te laten, als een bepaalde schaduw, bij het bekijken van de serie photo's in omgekeerde volgorde, concentrisch kleiner werd. Moeilijker werd het echter als de darminhoud superponeerende beelden gaf. Deze darminhoud bevatte blijkbaar niet zelden nog veel zouten. Ook met luchthoudende darmlissen moesten wij natuurlijk rekening houden.

Bij het nader bestudeeren der röntgenphoto's is het ons opgevallen, dat scybala altijd een min of meer scherpe begrenzing hebben, over een deel van of over hun geheele omtrek. Vaak zitten er heldere plekken in. Een groote steen of een groep van steentjes is vaak compacter van teekening, meestal onregelmatig van vorm met wazige grenzen of doet zich voor als een hoopje hageltjes.

Ter verklaring van afbeelding 1 diene het volgende: De rechter nier ligt hoger dan de linker. Beide bevinden zich ongeveer ter hoogte van den tweeden of derden lumbaalwervel, maar kunnen ook veel lager zitten. Op de photo kan de nier nu eens dich-

Afb. 1. Groei der steenen röntgenologisch vastgelegd.

Rat II ₁	4/6	18/6	2/10	16/10	30/10	12/11	4/12	19/12	3/12	20/12	9/6
Rat II ₃	3/6	18/6	2/10	16/10	30/10	12/11	4/12	19/12	3/12	20/12	9/6
Rat VI ₁				4/12	18/12	3/12	22/1	5/2	20/12	8/4	
Rat VI ₃	16/10	30/10	12/11	4/12	18/12	3/12	22/1	5/2	20/12	8/4	9/6

B. D. = Basisdient B. N. = Benzocnatrius dieet.

terbij dan weer verder van de wervelkolom af liggen. Dit houdt onder andere verband met de torsie en kanteling van het rattenlichaam. Wij hebben de ligging der nieren ten opzichte van de lendenwervels aangeduid door deze laatste met stippellijnen aan te geven. Het bovenste streepje stelt de eerste lendenwervel voor, het daaronder liggende streepje den tweeden etc. De ligging der blaassteen en hebben we georiënteerd naar het bekken, dat door twee evenwijdige verticale lijnen is aangegeven, met links en rechts daarvan twee schuin verloopende korte zijtakken, welke de femora voorstellen. Bij een sterk gevulde blaas ligt de zich daarin bevindende steen soms ver naar boven en lateraal en kan wel eens als niersteen imponeren. De vergelijking met de vorige of volgende photo's kan ons dan voor vergissingen behoeden. De linkerkant van elke photo komt overeen met de linker lichaams-helft. De uitkomsten werden later steeds door het pathologisch-anatomisch onderzoek gecontrôleerd.

2. *Tijdstip en plaats der steenvorming.*

Zes dieren van de eerste proefreeks, welke uit 30 ratten bestond, hebben geen steenen gekregen, althans in den observatie-tijd, die bij deze varieerde van 15 (V_5) tot 130 dagen (VII_1). Van de 24 dieren die wel steenen gekregen hebben, hetzij alleen in de blaas of in de nieren, dan wel in beide organen, toonden er 17 op de photo's het eerst blaassteen en (zie afb. 1), de nier-schaduw en, die daarna zichtbaar werden, traden op na een periode, variërende tusschen 2 en 15 weken. Drie dieren hadden eerder nier- dan blaassteen en. Dit tijdsverschil varieerde tusschen 2, 5 en 7 weken. Twee hadden dd. 26-2-'38 alleen maar niersteen en, en 4 alleen maar blaassteen en. Deze laatste hebben echter maar kort geleefd: 29 tot 81 dagen, zoodat de vraag of alsnog bij een langeren duur van de proef nierschaduw en zouden optreden zijn, onbeantwoord moest blijven. Het gelijktijdig optreden van nier- en blaassteen en werd gezien bij 2 dieren.

Het vroegste tijdstip, waarop de steenen, dus de blaassteen en, werden gezien, was $3\frac{1}{2}$ week na het begin der proef. Het tijdstip, waarop bij 9 dieren de blaassteen en op de photo's het eerst zichtbaar waren, varieerde van $3\frac{1}{2}$ week tot 4 maanden. Het eerste optreden van niersteen en werd $5\frac{1}{2}$ week na het instellen der proeven vijf maal waargenomen. In deze 5 gevallen toonden

de photo's duidelijke schaduwen in de streek der nieren: twee maal in de linker nier, twee maal in de rechter nier en één maal in beide nieren tegelijk. Van de 19 dieren, die niersteen gekregen hebben, hadden 6 ze het eerst in de rechter nier, 7 in de linker en 6 in beide nieren tegelijk. De 6 steenen in de rechter nier zijn in 3 gevallen gevolgd door steenen aan den linker kant en evenzoo de 6 linker niersteen in 3 gevallen door steenen rechts.

Op afbeelding 1 is het tijdstip van ontstaan van enkele steenen, hetzij in de blaas of in de nieren of in beide, schematisch aangegeven. De eerste steenschaduwen op de photo's werden dus gezien:

- bij 9 dieren: na $3\frac{1}{2}$ week;
- bij 5 dieren: na $5\frac{1}{2}$ week;
- bij 3 dieren: na $7\frac{1}{2}$ week;
- bij 2 dieren: na $9\frac{1}{2}$ week;
- bij 2 dieren: na $13\frac{1}{2}$ week;
- bij 1 dier : na $16\frac{1}{2}$ week;
- bij 1 dier : na 9 maanden;
- bij 1 dier : na 1 jaar.

Bij de tweede serie proeven hebben in het geheel 8 van de 16 ratten steenen gekregen. De observatietijd varieerde daarbij tusschen 15 en 224 dagen. Binnen twee weken hadden 7 dieren blaassteen. De eerste niersteen traden op 4 weken na den aanvang der proefnemingen. In het geheel kwamen drie gevallen van niersteen voor, twee maal rechts en één maal links. Bij geen enkel dezer dieren werden tegelijkertijd nier- en blaassteen gezien, noch werd een niersteen eerder dan een blaassteen aangetroffen.

Het tijdstip van het eerste optreden der steenen was bij 7 dieren na 2 weken en bij één dier na $9\frac{1}{2}$ week.

Wij kunnen onze uitkomsten als volgt samenvatten: bij 32 van 46 CaCO_3 -dieren, dat is bij ongeveer 70%, konden steenen, hetzij nier-, hetzij blaassteen, of beide, worden opgewekt. De eerste steenen werden röntgenologisch in de blaas vastgesteld. De niersteen traden later op. Er bestond geen bepaalde voorkeur voor linker- of rechternier. Bij 14 dieren kwamen op onverklaarbare wijze, niettegenstaande dezelfde voorwaarden in acht genomen werden, geen steenen voor.

Het gewicht der proefdieren schommelde tusschen 25 en 120

Gram. De steenen bleken onder ratten van alle leeftijden gelijkelijk verdeeld. De jongere dieren waren dus niet ontvankelijker dan de oudere. Bij de contrôledieren is nooit iets van steenen gevonden.

Met nadruk zij er op gewezen, dat bovenstaande uitkomsten uitsluitend betrekking hebben op röntgenologisch en dus niet op pathologisch-anatomisch onderzoek. Het spreekt vanzelf, dat alleen het pathologisch-anatomisch onderzoek tenslotte den doorslag moet geven, maar het röntgenologisch onderzoek behoudt toch ook eenige waarde. Bij den mensch geven immers eveneens die steenen klinische symptomen, welke op de een of andere manier een voldoende grootte hebben bereikt, zonder dat zij met de urine worden uitgescheiden. Bij onze dieren zullen de steenen, die uitgewaterd worden, meestal te klein zijn om röntgenologisch te kunnen worden gediagnostiseerd. Bij mensch en proefdier bestaat er in dit opzicht dus een zeker parallelisme.

In 1911 heeft Rafin¹ naar aanleiding van 39 operatie- en autopsie-gevallen bij den mensch een grootere frequentie van rechtszijdige nier- en uretersteenen meenen te kunnen vaststellen. In het leerboek van Wildbolz (1934) hebben wij deze opvatting echter niet teruggevonden. Ook bij onze proeven is er van een voorkeur voor rechts of links niets gebleken.

3. *Groei der steenen.*

Een eenmaal gevormde niersteen zagen we op de photo slechts één maal spontaan verdwijnen, terwijl er 3½ maand later een schaduw aan den anderen kant optrad. Spontaan kleiner worden werd nooit waargenomen. Hetzelfde geldt voor de blaassteenen. Met de urine ging soms fijn verdeeld zand mee, getuige de dan melkachtig troebele urine, die geloosd werd. Dit neemt niet weg dat wij nooit een röntgenologische schaduw van een blaas- of niersteen kleiner hebben zien worden. Aan de hand van afb. 1 kan men den groei van de nier- en blaassteenen goed nagaan. Meestal kwamen de steenen niet solitair voor. Zoowel in de nieren als in de blaas zagen we ze in groepjes van soms tientallen korreltjes bijeen (afb. 18 en 19). Wij kregen den indruk, dat de steenen beginnen als heel fijne korreltjes, die langzamerhand

¹ Annales d. Mal. Génito-urin. 1911.

grooter worden, doordat de deelen met elkaar samenbakken tot grootere eenheden en deze weer tot een conglomeraat van steentjes (rat VI₃). Na het bereiken van een bepaalde grootte, constateerden wij soms schaalvorming om het geheel (rat II₁), waarna door verdere appositie de steen grooter werd. De korrelige structuur bleef echter meestal heel lang bestaan. Een duidelijk concentrische laagvorming zagen we slechts in één geval (rat IV₁).

4. *Steenvorming na de operatie.*

Van de 4 dieren, bij welke de nier met de geringste schaduw door ons geëxstirpeerd werd, zijn er 2 betrekkelijk vroeg gestorven (rat II₄ en III₄). Post mortem bleek de steenvorming in de overgebleven nier onveranderd te zijn. Van de 2 andere dieren had 1 rat (II₃) binnen 2 maanden een formidabelen niersteen, die, te oordeelen naar de photo, de nier ver buiten haar normale grenzen heeft doen uitzetten. Vóór de operatie bestond die niersteen slechts uit een paar korrels. De andere rat echter (III₄) bezat na 2 maanden nog een stationnair gebleven nierschaduw. De groei der bláássteen ging in 3 der 4 gevallen ongestoord verder, terwijl hij bij 1 dier (III₄) stationnair bleef.

Van de 4 dieren welker nieren gecoaguleerd waren, verviel er één, wegens primaire mortaliteit (rat V₂). Zooals wij elders beschreven hebben, coaguleerden wij steeds die nier, welke op de photo geen of de geringste steenschaduw toonde. Twee van deze 3 gecoaguleerde nieren (rat III₃ en IV₂) toonden na 2½ maand nog geen steenschaduw, terwijl de reeds ontstane steenen zich progressief vergroot hadden. Het bleek bij obductie van rat IV₂ dat deze gecoaguleerde nier tot de grootte van een erwt gereduceerd was (afb. 20), terwijl bij twee andere dieren van bovengenoemd orgaan niets meer was overgebleven. De derde rat (IV₁) kreeg na 2½ maand kleine niersteenschaduwen aan beide kanten, hetgeen zij vóór de operatie niet getoond had. In 3 der 4 gevallen was de groei van de bláássteen progressief.

Op grond van deze proeven komen we tot de volgende conclusie:

Noch door éézijdige nephrectomie, noch door coagulatie van één nier kan men de geleidelijke vergrooing van bestaande nierstenen aan den hetero-lateralen kant tegengaan. Beschadiging

van één nier door middel van coagulatie geeft, als de andere nier reeds steenen bezit, aan de eerste geen aanleiding tot steenvorming. Of de oorzaak hiervan gezocht moet worden in de sterke reductie van nierweefsel, zooals bij de drie ratten, blijft een open vraag. De blaasstenen groeien langzaam verder. Toegegeven moet ten slotte worden, dat het aantal proeven, waaruit deze conclusies getrokken zijn, te gering is en dat herhaling vereischt wordt op grootere schaal.

5. *Invloed van 0,3% benzoasnatricus-dieet en van basisdieet op de steenen.*

Onafhankelijk van P o l a k ¹ hebben wij één dier (rat VI₃), dat behalve een groote blaassteen, ook aan beide kanten duidelijke nierstenen op de photo's toonde, vanaf 15-XII-'37 een dieet gegeven bestaande uit:

- 0,7% gemalen, geslepen witte rijst;
- 3 % droge gist;
- 3 % caseïne;
- 2 % zoutmengsel;
- 1 % levertraan (jecovitol);
- 0,3% benzoas natricus.

Het benzoas natricus, dat per os wordt toegediend, wordt in de urine als hippuurzuur uitgescheiden (S n a p p e r ² c.s.). Het is één der stoffen, die volgens N e u b e r g een hydrotrope werking bezit, dat wil zeggen de eigenschap om andere stoffen, die anders in water weinig of heelemaal onoplosbaar zijn, daarin oplosbaar te maken (V e r z á r ³). Op advies van Prof. S n a p p e r gaf P o l a k zijn ratten behalve 3% CaCO₃ nog 0,1% benzoas natricus, waardoor het hem inderdaad gelukte, de meeste dieren van steenen te vrijwaren ⁴.

Wij gingen nu inplaats van phophylactisch, curatief te werk en dienden het benzoas natricus toe, toen de steenen reeds gevormd waren, en wel in de hoeveelheid van 0,3%, die zooals elders ² is gebleken, beter de steenvorming voorkómt dan 0,1%. Drie dagen na het inzetten van het dieet leken de beide schaduwen der nierstenen op de röntgenphoto nog in omvang te zijn toenomen en die van den blaassteen tennaastenbij hetzelfde ge-

¹ Ned. T. v. Gen. 1938. ² Brit. J. o. Urol. 1936. ³ Ergebn. d. Physiol. Bd. 32. 1931. ⁴ Diss. A'dam. 1936.

bleven, zoo niet aan intensiteit te hebben gewonnen. Doch 13 dagen later waren de niersteen links en rechts duidelijk kleiner geworden. In de blaas begon, wat vroeger een hoopje korreltjes zonder grenslijnen scheen, nu duidelijk zichtbare omlijnningen van afzonderlijk korreltjes te toonen. Het maakte den indruk alsof de grootere korrels „schoon gewasschen” waren. Blijkbaar waren fijne gruisdeelen opgelost en uitgewaterd. De urine, die tijdens de proef elken dag onderzocht werd, was melkachtig wit, wat waarschijnlijk aan het hooge gehalte aan uitgescheiden zouten mocht worden toegeschreven. De volgende photo, genomen nadat de rat 38 dagen lang op het benzoas natricus dieet geleefd had, toonde ons, dat ook de groote korrels zoo niet opgelost, dan toch zoo veel kleiner geworden waren, dat zij zonder hinder de blaas hadden kunnen verlaten of dat zij röntgenologisch niet meer te diagnostiseeren waren. Het verschil van deze laatste photo met die van 38 dagen tevoren was treffend: op een kleine hoeveelheid in het linker nierbekken na, leek de rat geheel vrij van steenen te zijn (afb. 1).

Zou de toediening van benzoas natricus de eenige oorzaak zijn van dit merkwaardige verschijnsel? Of zou het ook mogelijk zijn geweest, dat alleen reeds het weglaten van het 3% CaCO_3 , dat bij de rat ongetwijfeld tot steenvorming aanzet, de concrementen zou hebben doen verdwijnen? Om deze vraag te kunnen beantwoorden, hebben wij bij een rat (VI₁) met zichtbare groote niersteen-schaduwen dd. 2-I-'38 het 3% CaCO_3 uit het voedsel weggelaten en op louter basisdieet verder laten leven. Het zeer merkwaardige feit deed zich nu voor, dat de beide schaduwen der niersteen, die ten gevolge van het 3% CaCO_3 -dieet regelmatig in grootte en intensiteit waren toegenomen, na 20 dagen basisdieet kleiner van omvang werden (afb. 1). Na staking van de productie heeft er blijkbaar een progressieve verkleining van de steenen plaats gevonden, die, nadat zij klein genoeg geworden waren, uitgewaterd of inderdaad geheel opgelost konden worden. De urine was ook hier dagelijks melkachtig van kleur en gedurende vele dagen sterk zuur.

Bovenstaande proeven werden geheel bevestigd, toen wij nogmaals van twee ratten het dieet veranderen. Een dier (rat II₂) met enorm groote nier- en blaassteen kreeg 96 dagen lang het basis- in plaats van het CaCO_3 -dieet. Bij obductie, direct na het beëindigen van deze proef, bleek de hydronephrotisch flink ver-

grootte nier — de andere was een tijd van tevoren geëxstirpeerd geworden — slechts enkele speldeknoopgrootte steenkorreltjes te bevatten. De blaas gaf hetzelfde beeld te aanschouwen. Het andere dier (rat IV₁) met 5 erwtgrootte klompjes in de blaas, bleek na 48 dagen benzoas natricus-dieet nog slechts wat gruis te hebben overgehouden.

Bovenstaande feiten geven ons reden te betwijfelen, of deze steenen bij de rat wel een geschikte materie vormen om den invloed van het benzoas natricus, dat wil zeggen de zoogenaamde „hydrotrope werking” van deze stof, zoowel prophylactisch als curatief, of steenvorming te bestudeeren¹. Ook bij toediening immers van het basisdieet alléén en zelfs nu en dan spontaan verkleinen zich de steenen of verdwijnen ze geheel.

6. *Onderzoek van het skelet.*

Alle dieren werden in gestrekte houding, met den buik plat op de cassette, gefotografeerd. Wij gebruikten steeds zoo grootte platen, dat het dier in toto kon worden opgenomen (afb. 18 en 19). Met uitzondering van de vier pooten, die met de handen vastgehouden werden, kon het geheele skelet aan een nauwkeurig onderzoek worden onderworpen. Bij gebruik van de versterkingsfolie konden wij de botstructuur over het algemeen goed nagaan. Al spreekt het vanzelf, dat heel kleine cysten en andere minimale botveranderingen aan ons oog zouden kunnen ontsnapt zijn — voor het diagnostiseeren van een lichte osteoporose leent zich de techniek van de röntgenphotographie, die van allerlei omstandigheden afhankelijk is, zeker niet — na zorgvuldige bestudeering der vele photo's zijn wij tot de slotsom gekomen, dat aan schedelbeenderen, kaken, ribben, wervels, bekken, extremiteiten en gewrichten hoegenaamd geen pathologische veranderingen konden worden waargenomen.

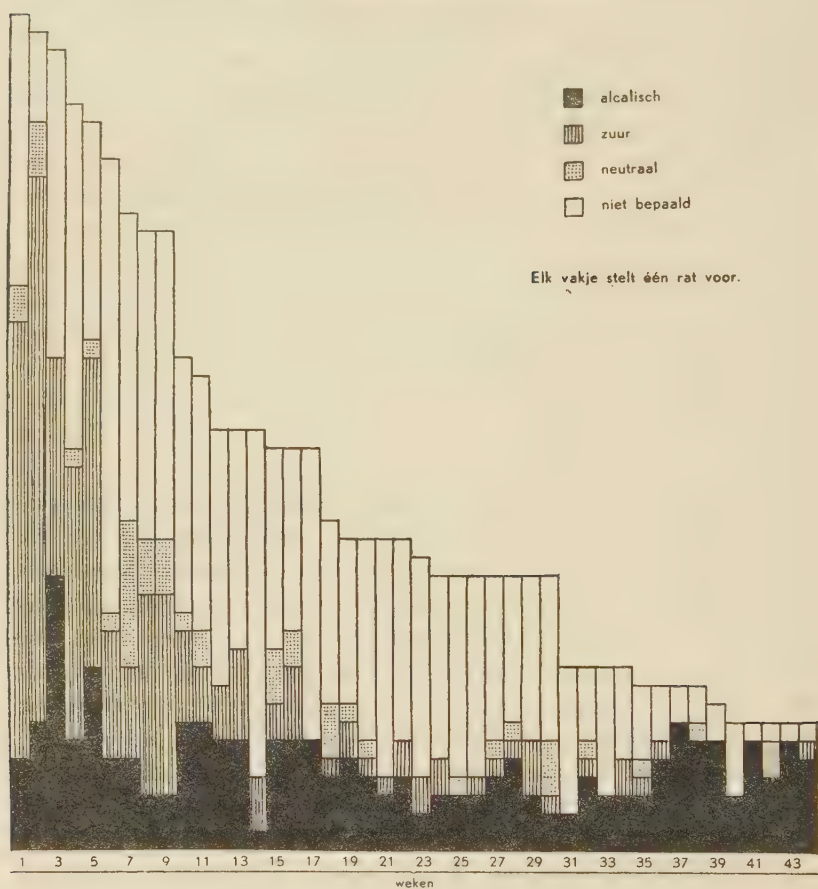
f. URINEONDERZOEK.

Bij de klinische observatie hebben wij natuurlijk onze volle aandacht gewijd aan de *urine* van de proefdieren.

De reactie. Zooals reeds in het begin van het derde

¹ Verzár: *Ergebn. d. Physiol.* Bd. 32. 1931. Snapper c.s.: *Brit. J. o. Urol.* 1936; Polak: *Diss.* 1936; N. T. v. G. 1938.

Afb. 2. Graphische voorstelling van de urine-reacties van CaCO_3 -dieren, wekelijks bepaald.



Afb. 3 en 4. Graphische voorstelling van de urine-reacties van twee ratten, dagelijks bepaald.

Elk vakje stelt één bepaling voor. Een kolom bevat zeven dagelijksche bepalingen.



hoofdstuk werd meegedeeld, hebben we bij de bepaling van de reactie der urine met lakmoespapier steeds eenige voorzorgsmaatregelen genomen. De eerste druppels lieten we verloren gaan, omdat deze, hetzij door gisting in de urinewegen, hetzij door bijmenging bijvoorbeeld met slijm, onbetrouwbaar waren. Verder hebben we de uitkomsten, met lakmoespapier verkregen, steeds vergeleken met die van een serie bufferoplossingen, variërende van een p_H van 6 tot een p_H van 9. Met deze methode waren we in staat, ook kleine porties urine te beoordelen.

Met de wekelijksche bepalingen werd begonnen, toen de eerste week der dieetproeven verlopen was en verder stelselmatig voortgezet. Hoe de reactie sterk afhankelijk kan zijn van den dag der bepaling, moge uit het volgende blijken. Wij meenen goed te doen, terloops te wijzen op het belang van het dagelijksche urineonderzoek en kiezen tot voorbeeld enkele dieren (rat IV₁, VI₁ en VI₃), waarvan de reactie welhaast van den eenen dag op den anderen wisselde (afb. 3 en 4).

De urine van rat VI₁ gaf, toen zij, na op basisdieet geleefd te hebben, tot 3% CaCO₃-dieet terugkeerde, geruimen tijd wékelijks constant een alcalische reactie, terwijl bij de dágelijksche bepalingen een gelijk aantal zure en alcalische reacties werden gevonden. Toch kunnen wij aan deze wekelijksche bepalingen eenige beteekenis ook niet geheel ontzeggen. Toen bij voorbeeld bij rat VI₁, het CaCO₃-dieet vervangen werd door basisdieet, noteerden wij gedurende een bepaald tijdvak eerst drie maal zure en daarna drie maal alcalische reacties. De dagelijksche noteeringen waren eerst hoofdzakelijk zuur, later hoofdzakelijk alcalisch, zoodat deze dus treffend overeenkwamen met de wekelijksche.

W e k e l i j k s c h e b e p a l i n g e n . Tot op zekere hoogte zijn wekelijksche bepalingen van de reactie der urine zeker bruikbaar om een overzicht te krijgen van eventueele veranderingen. Deze noteeringen, waarin op den langen duur door de steeds zeldzamer wordende urineloozing wel eens belangrijke hiaten voorkwamen, hebben wij graphisch weergegeven door de reacties, die elke week éénmaal bij alle ratten zijn bepaald, naar hetzelfde karakter te groepeeren, zoodat de verhoudingen van de totaal verrichte bepalingen direct in het oog vallen (afb. 2). De opengelaten vakjes duiden op het aantal ontbrekende bepalingen. Het spreekt zonder meer van zelf, dat de kolommen met het minst

aantal opengelaten vakjes het best voor bestudeering in aanmerking komen.

De reacties waren in den beginne, gedurende een paar maanden, hoofdzakelijk zuur; naarmate de proeven vorderden werden niet alleen de gelederen dunner, zooals wij aan de hoogte der kolommen kunnen nagaan, maar gingen ook de alcalische reacties een belangrijke plaats innemen (zie afb. 2).

Uit de wekelijksche bepalingen kunnen wij ook nog enkele gegevens verkrijgen omtrent het verband tusschen steenvorming en urinereactie. Röntgenologisch was de steenvorming bij rat II₁ heel vroeg ingezet; daarbij was de reactie nu en dan zuur. Het toenemen in aantal en grootte der steenen ging gepaard met een steeds meer de overhand nemen van de alcalische reactie. Bij een andere rat viel het optreden van een steenschaduw op de röntgenphoto samen met een tijdvak, waarbij de alcalische reactie overheerschte. Over het algemeen was de indruk zóó, dat daar, waar steenen optraden, de urine vroeg alcalisch werd of althans de alcaliciteit betrekkelijk snel ging overwegen. Er waren echter ook uitzonderingen, waarbij maanden lang, ondanks een progressieve steenvorming, hoofdzakelijk zure urine werd uitgescheiden.

De contrôledieren boden ons zoo weinig gegevens, dat wij ons genoodzaakt voelen hier slechts deze mededeeling te doen, dat maar in 25% der gevallen een alcalische urine gevonden werd. Door het ontbreken van een voldoende groot aantal bepalingen hebben wij geen zekerheid omtrent de frequentie der zure reacties. Een gelukkige omstandigheid was het daarom, dat wij bij twee van de 3 bovengenoemde dieren (rat VI₁ en VI₃) dagelijks, gedurende meer dan een half jaar, zonder gebruik te maken van stofwisselingskooien, de urine konden nagaan. Wij hebben zoo net deze dieren gememoreerd. Wij komen er nu uitvoeriger op terug.

Dagelijksche bepalingen. Vijf dagen na het weglaten van het 3% CaCO₃ in haar dieet, is rat VI₁ gedurende 14 dagen achter elkaar een duidelijk zure reactie gaan vertoonen (afb. 3). De beide steenschaduwen in de nierstreek zijn in deze periode duidelijk kleiner geworden. Maar ook daarna, toen de urine weer overwegend alcalisch ging reageeren, bleven de nierschaduwen progressief kleiner worden. In deze basisdieetperiode was de urinereactie gedurende de eerste 3 weken hoofdzakelijk z u u r, later meestal a l c a l i s c h. Na het weder toe-

dienen van 3% CaCO_3 -dieet, kwam er vervolgens eerst een korte periode van hoofdzakelijk zure reacties, om daarna verder overwegend alcalisch te blijven (afb. 3). In deze alcalische periode bleken er röntgenologisch weer massale schaduwen in beide nieren te zijn ontstaan.

Benzoas natricus-dieet. De eerste twee weken na het instellen van dit dieet was de reactie der urine hoofdzakelijk neutraal (afb. 4). In deze periode zijn de schaduwen van de gruisdeeltjes op de röntgenphoto's verdwenen. In de daaropvolgende dagen, toen de steen steeds kleiner werd, was de reactie overwegend alcalisch.

Na het weder instellen van het 3% CaCO_3 -dieet waren de nieren binnen 53 dagen weer gevuld met groote brokken concrementen, terwijl ook in de blaas een belangrijke schaduw was ontstaan. Volgens de graphische voorstelling der reacties domineerde in die dagen de zure (afb. 4).

Contrôledieren. Bij enkele ratten hebben wij voldoende lange reeksen van dagelijksche reacties kunnen opmaken om vast te stellen, dat in de eerste 6 weken de zure reactie domineerde. Dit is ten deele in overeenstemming met rat VI_1 , waarbij ook aanvankelijk zure urine gevonden werd, die evenwel in de daaropvolgende dagen meestal een alcalische reactie aangaf (afb. 3).

Samenvatting. Wij zijn tot de volgende slotsom gekomen. Het CaCO_3 -dieet veroorzaakte bij ratten in de eerste weken meestal een zure reactie (afb. 2); ook bij ratten, die voordien basisdieet genoten hadden of benzoas natricus-dieet, was dit het geval (afb. 3 en 4).

Op den duur ging echter de alcalische reactie overwegen en wel des te meer, naarmate zich bij die dieren ook steenen gevormd hadden (afb. 2).

Na één week benzoas natricus-dieet waren de reacties neutraal, maar daarna doorgaans alcalisch (afb. 4).

Het basisdieet gaf niet constant een zure urine.

Wij hebben geen duidelijk causaal verband gevonden tusschen steenvorming en de reactie der urine en ook omgekeerd tusschen verdwijning der steenen en de reactie. Een zure urinereactie troffen wij aan, zoowel bij het basisdieet als bij het steenvormend voedsel, terwijl alcalische urine evengoed voorkwam bij het

„steenoplossende” benzoas natricus-dieet als bij het steenverwekkende CaCO_3 -dieet. Of het alcalisch worden der urine bij CaCO_3 -ratten misschien veroorzaakt zou worden door irritatie van de urinewegen, is een vraag, die zeker onder de ooggen moet worden gezien.

Bij vergelijking van onze uitkomsten met die van Polak¹ moeten vooreerst de volgende beschouwingen in acht genomen worden. In de eerste plaats hebben wij steeds spontaan geloosde porties onderzocht en niet de urine van 24 uur, zooals Polak hoogstwaarschijnlijk gedaan heeft; in de tweede plaats voegde hij vóór het onderzoek de urine van eenige ratten bij elkaar, een werkwijze, die naar onze meening, gezien het zeer wisselende karakter van de urine bij de verschillende dieren en zelfs bij éénzelfde dier, tot uiteenlopende uitkomsten moest leiden; in de derde plaats hebben wij, in tegenstelling met Polak, ook die ratten, welke nog slechts kort op een bepaald dieet geleefd hadden, maar waarbij aangenomen mocht worden, dat de stofwisseling reeds een evenwicht had bereikt (6 weken), in ons onderzoek opgenomen. Wij meenden hiertoe gerechtigd te zijn, niet alleen omdat ons opgevallen was, dat de urine zich zeer snel aan een nieuw régime aanpast, maar ook omdat we de ervaring hadden opgedaan, dat de steenvorming zich reeds binnen luttele weken kan voltrekken. Het leek ons daarom zeker nuttig, ook aan de urine in het tijdvak, dat aan de steenvorming voorafgaat, de noodige aandacht te besteden. Polak¹ wachtte geruimen tijd, 12 tot 48 weken bij zijn CaCO_3 -dieren en 36 tot 40 weken bij zijn benzoas natricus-ratten, voordat hij de reactie bepaalde. Voor beide groepen van dieren konden wij zijn uitkomsten, althans den duur van de proeven in aanmerking genomen, bevestigen. Hij^{1 en 2} concludeerde, dat het niet door de reactieverandering van de urine is, dat benzoas natricus de steenvorming kan voorkómen, maar kende toch aan den zuurgraad van de urine een bepaalde beteekenis toe voor het verdwijnen van de steenen. Het 3% CaCl_2 -dieet namelijk, dat niet alleen niet in staat is steenen te verwekken³, maar ook éénmaal gevormde steen weer kan doen verdwijnen, gaat constant gepaard met een zuur reagerende urine. Nu kunnen we het basisdieet en het CaCl_2 -dieet zeer zeker naast elkaar plaatsen. Beide veroorzaken geen steenen

¹ Ned. T. v. Gen. 13 Nov. 1937. ² idem, 22 Jan. 1937. ³ Diss. A. Polak. A'dam. 1936.

en doen steenen verdwijnen. Maar reageert de urine bij het laatstgenoemde dieet constant zuur, toch is dit bij het basisdieet geenszins het geval. Wij zijn daarom geneigd aan den zuurgraad geen groote beteekenis toe te kennen en denken veeleer dat het CaCl_2 in de hoeveelheid van 3% om een of andere onbekende reden de eigenschap steenen te veroorzaken niet bezit en zonder deze factor ten aanzien van de steenen een analoge werking uitoefent als het basisdieet, dat eveneens van genoemde eigenschap verstoken is.

Het sediment. Elke week werd van de urine van alle proefdieren het sediment onderzocht. Daarbij viel een duidelijk onderscheid op tusschen de dieren met urolithiasis en de contrôledieren, doordat het sediment bij de eerstgenoemde stampvol epitheelcellen van het blaas- en pyelumslijmvlies zat van allerlei grootte en vorm, nu eens geïsoleerd, dan in grootere of kleinere lappen samenhangend. Voorts werden in grooten getale leucocyten en nu en dan erythrocyten aangetroffen. De urine van de proefdieren, die geen steenen hadden gekregen, bevatte deze afwijkingen niet. Haematurie kwam over het algemeen niet zoo veel voor, als men, naar analogie van de menschelijke pathologie, bij steenlijden zou verwachten. Ook van de contrôledieren werd enkele malen sanguinolente urine opgevangen, zonder dat de oorzaak daarvan kon worden opgespoord. Bij de Gram-kleuring van gedroogde sedimenten werden soms in sporadische gevallen Gram-positieve streptococci of Gram-negatieve diplococci aangetroffen. Deze gevallen waren evenwel zóó zeldzaam, dat er hoegenaamd geen reden bestond om te veronderstellen, dat urolithiasis nu en dan vergezeld zou gaan met een door pathogene bacteriën veroorzaakte ontstekingstoestand in de urinewegen. In de sedimenten werden verder een amorphe kristallijne massa aangetroffen en soms ook uraat- of ammonium-magnesiumphosfaat-kristallen in minimale hoeveelheden.

Albuminurie. Zooals ook elders reeds is meegedeeld, bevatte de urine der proefdieren constant eiwit in kleine hoeveelheid.

g. HOEVEELHEID GECONSUMEERD VOEDSEL.

De meest betrouwbare methode om een juisten kijk te krijgen op de consumptie der proefdieren leek ons, de totale hoeveelheid geconsumeerd voedsel te deelen door het lichaamsgewicht der

consumeerende proefdieren: zooveel Gram voedsel dus per zooveel Gram dier. Kojima¹ en anderen berekenden het opgenomen voedsel per Kilogram lichaamsgewicht om ronde getallen te verkrijgen. Voor het uitzetten van onze curven is dit naar onze meening onnoodig. Wij gingen als volgt te werk. De hoeveelheid voedsel in een afgeloopen week geconsumeerd, werd gedeeld door zeven maal (aantal dagen van de week) het lichaamsgewicht van de rat, zooals dit in het begin van die week werd bepaald. Zoowel het quantum voedsel als het lichaamsgewicht werden dus in Grammen uitgedrukt, het eerste in drie decimalen nauwkeurig. Bijvoorbeeld: Rat II₁ wog in het begin van de week, die op den 29sten Januari eindigde, 267 Gram en at in die week een hoeveelheid voedsel van 117½ Gram. Per Gram lichaamsgewicht was dus geconsumeerd $\frac{117\frac{1}{2}}{7 \times 267}$ gram = 0,062 Gram. Wanneer meerdere dieren in één kooi waren gehuisvest, werd het gezamenlijk gewicht dezer ratten vermenigvuldigd met zeven. Bij het isoleeren van kannibalen of na ondergane operaties of in verband met bepaalde voedingsproeven werd van dezen stelregel afgeweken en zetten wij enkele dieren alleen in kooien.

Op deze wijze wordt misschien de schijn gewekt, dat deze isolatie de voeding resp. den lichaamsgroei niet ten goede zal komen of dat hiermede bewezen is, waarom de geïsoleerde dieren, die alle op CaCO₃-dieet stonden, slechter groeiden dan contrôledieren (zie later). Dit is echter geenszins het geval, zooals wij nader zullen verklaren.

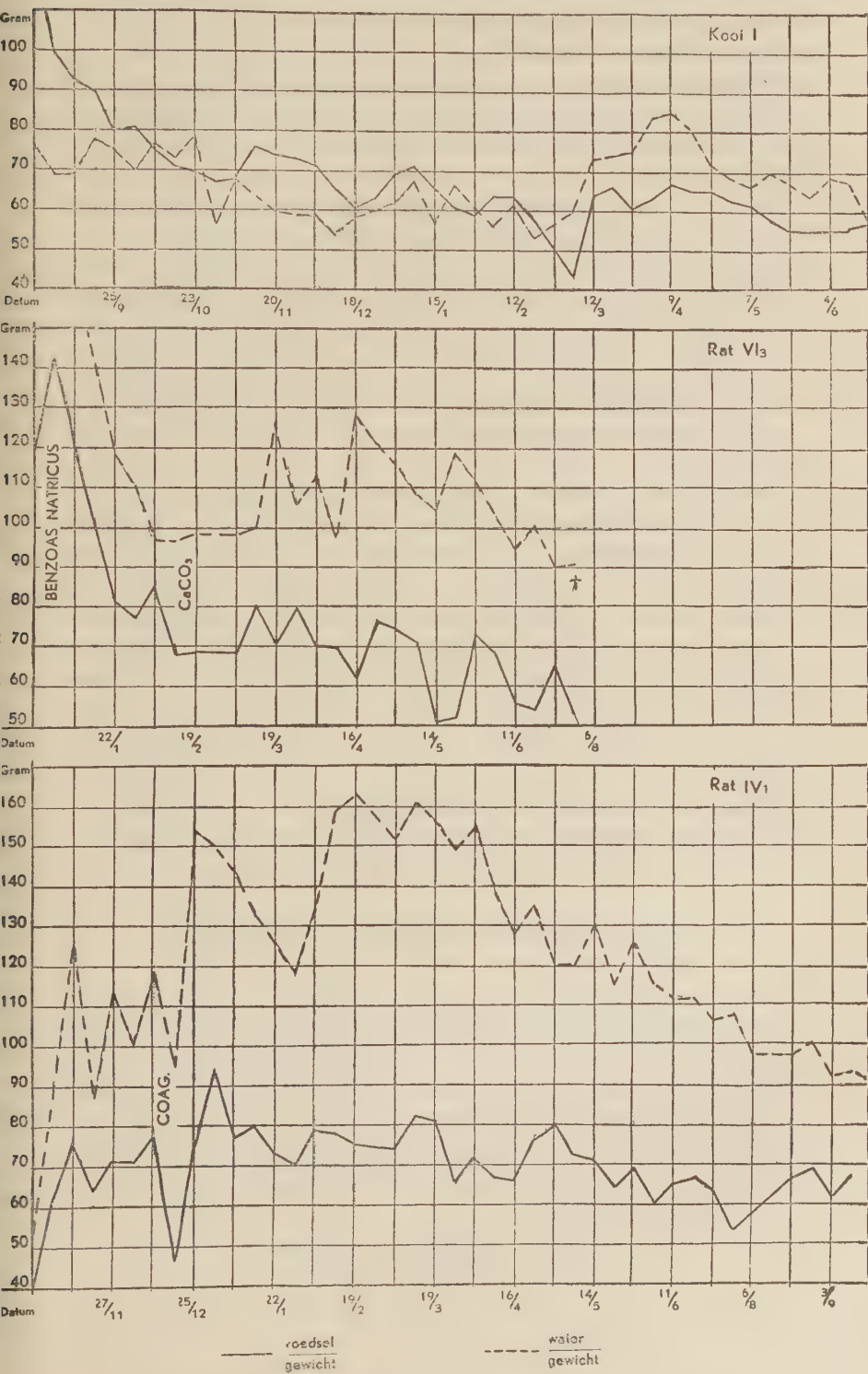
1. De voeding had er zeker niet onder geleden. Bij vergelijking der curven van kooi I, de contrôlekooi, met elke willekeurige curve van een CaCO₃-rat komt dit duidelijk tot uiting. Het tegendeel is zelfs waar. De normaal groeiende contrôlerat at per Gram lichaamsgewicht minder dan een doorsnee, minder goed groeiende, CaCO₃-rat (afb. 5, 6 en 7).
2. Enkele geïsoleerde ratten bereikten zelfs hogere lichaamsgewichten dan de contrôleratten en kwamen, wat groeisnelheid betreft, de contrôledieren zeer nabij.

Onze andere gevolgtrekkingen laten wij hieronder volgen:

1. Zoowel bij contrôle- als CaCO₃-dieren, werd de grootste hoeveelheid voedsel per Gram lichaamsgewicht in het begin van de proeven opgenomen, om dan langzaam te dalen met

¹ Quart. J. o. experim. Physiol. 1917.

Afb. 5, 6 en 7. Graphische voorstelling van het opgenomen voedsel en water.



het toenemen van den leeftijd en om, na op een bepaald niveau te zijn blijven staan, steeds sterker te gaan vermindern (afb. 5, 6 en 7).

2. De gewichtscurve loopt bij enkele dieren in tegengestelde richting, divergeerend of convergeerend met de voedselcurve. Hoe zwaarder het dier, hoe minder voedsel relatief opgenomen wordt.
3. Een kortdurende daling na nephrectomie, coagulatie of laparotomie werd direct gevolgd door normale consumptie.
4. Verandering van CaCO_3 -dieet in basis- of benzoas natricus-dieet deed slechts korten tijd de consumptie hoog stijgen, om ze binnen enkele weken weer normaal te doen worden (afb. 6). Een verandering van voedsel in omgekeerde volgorde, dat wil zeggen van basis- of benzoas natricus-dieet in CaCO_3 -dieet brengt geen schommelingen in de hoeveelheid opgenomen voedsel teweeg.
5. Een bepaald verband tusschen steenvorming en de hoeveelheid genuttigd voedsel was niet te leggen. In elk geval kon een ondervoeding of verminderde calorieopname (Perlmann en Weber¹) als (mede)oorzaak van de steenvorming worden uitgesloten, ook indien men in aanmerking neemt, dat gelijke hoeveelheden basis-dieet en CaCO_3 -dieet ten gevolge van het iets kleiner rijstgehalte van het laatste régime een verschillenden calorieënrijkdom toonen. De verhoogde consumptie zal dit deficit meer dan voldoende compenseeren.
6. Wat de geconsumeerde voedsel-quantum betreft kan geen onderscheid gemaakt worden tusschen geïsoleerde dieren en dieren, die in een groepje bij elkander leefden.

h. HOEVEELHEID GEDRONKEN WATER.

1. Opvallend was hierbij het hoge niveau, waarop de curve van alle CaCO_3 -dieren stond, in tegenstelling met die der contrôledieren (afb. 5, 6 en 7). Een uitzondering vormde rat VI₄, die langen tijd (½ jaar) geen steen op de röntgenphoto's vertoonde. Dat deze polydipsie stellig in verband staat met de urolithiasis, wordt treffend gedemonstreerd door rat III₂,

¹ Münch. Med. Ws. 1930.

die pas aan het eind van haar leven blaassteen kreeg, hetgeen gereflecteerd werd in de toen optredende verhoogde waterconsumptie. Bradford¹ nam bij honden twee derde gedeelte van de nieren weg om polyurie en ontwikkelingsstilstand te verwekken. Bij onze proefdieren met steenen behoeft niet altijd een ernstig beschadigde nier aanwezig te zijn om de polydipsie te verklaren, zooals uit het pathologisch-anatomisch onderzoek gebleken is.

2. Ook de hoeveelheid water, welke gedronken werd, daalde per Gram lichaamsgewicht met het toenemen van den leeftijd en had meestal een parallel verloop met de voedselcurve.
3. Nephrectomie en coagulatie veroorzaakten tijdelijk sterke stijging van de curve, om deze vervolgens op een hoger niveau verder te doen verlopen. Laparotomie deed hoegenaamd geen verandering in de waterconsumptie optreden.
4. Verandering van het CaCO_3 -dieet in het benzoas natricus-dieet deed de curve tot formidabele hoogten stijgen; de daling na enkele weken was critisch. De verhouding van het water bij het veranderen van het basisdieet in CaCO_3 -dieet kon op grond van ongunstige omstandigheden niet in een curve worden uitgezet, zoodat hierover jammer genoeg niets bekend is. Bij terugkeer tot het CaCO_3 -dieet vond, zoowel na het benzoas natricus-dieet als na het basisdieet, weer een stijging van de watercurve plaats. In het laatste geval had de lijn neiging op groote hoogte te gaan schommelen.
5. Ook hier was, evenals bij de voedselopname, van toepassing, dat zoowel de geïsoleerde dieren als degene, die een gezamenlijke kooi bezaten, zich gedroegen alsof zij onder gelijke omstandigheden verkeerden.

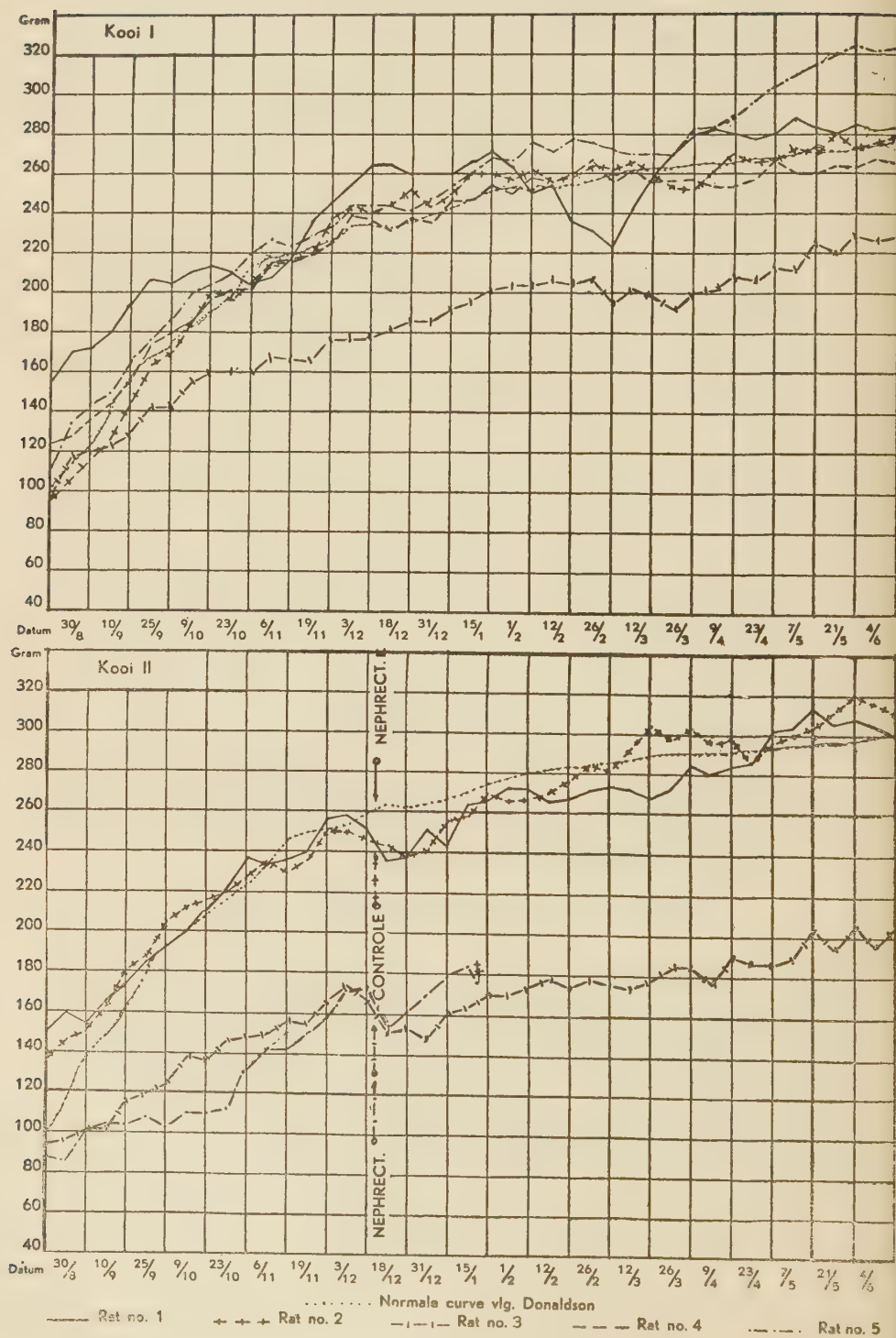
i. GEWICHT EN LENGTE DER DIEREN.

Gewicht. De dieren hadden bij den aanvang der proeven gewichten, varieerende tusschen 25 en 120 gram.

1. De gewichtscurve der contrôledieren toonde groote gelijkenis met de zoogenaamde normale curve van Donaldson² (afb. 8).
2. De CaCO_3 -dieren groeiden niet alleen minder snel, maar bereikten op enkele uitzonderingen na, (rat II₁, II₂ en III₂), niet

¹ Journ. o. Physiol. 1899. ² „The Rat”. 1924.

Afb. 8 en 9. Gewichtscurven der proefdieren.



de hoge eindgewichten, zooals bij de contrôledieren voorkwamen. Eenige overeenkomst met de ervaringen van *Perlmann* en *Weber*¹ viel hier op te merken (afb. 9 en 11). Vooral de dieren die heel jong (25 tot 60 gram) op het CaCO_3 -dieet werden gezet, bereikten nauwelijks 130 gram lichaamsgewicht en stierven binnen 4 maanden, de meeste zelfs binnen 2 maanden. Uitzonderingen vormden drie ratten (VI_1 , VI_3 , VI_4) waaraan wij elders een afzonderlijke bespreking zullen wijden (zie bij benzoas natricus- en basisdieet). De curven liepen in de eerste weken niet steil naar boven, zooals dat bij de contrôledieren het geval was en begonnen sneller horizontaal te verlopen.

3. Nephrectomie veroorzaakte een kortstondige daling van het gewicht, dat spoedig weer normaal werd. Drie van de vier dieren demonstreerden daarna een sterk geremden groei. Alleen bij rat II_1 bereikte het gewicht normale hoogte.

Bij de gecoaguleerde dieren troffen wij denzelfden toestand aan. Een is daags na de operatie gestorven; twee vertoonden een bijna horizontale curve; alleen het vierde is normaal gegroeid. Dit was geenszins te verwonderen; bij de obductie immers bleek van het gecoaguleerde orgaan niet veel meer overgebleven te zijn.

Na de laparotomie groeide rat II_2 gewoon door en bereikte een hoog gewicht.

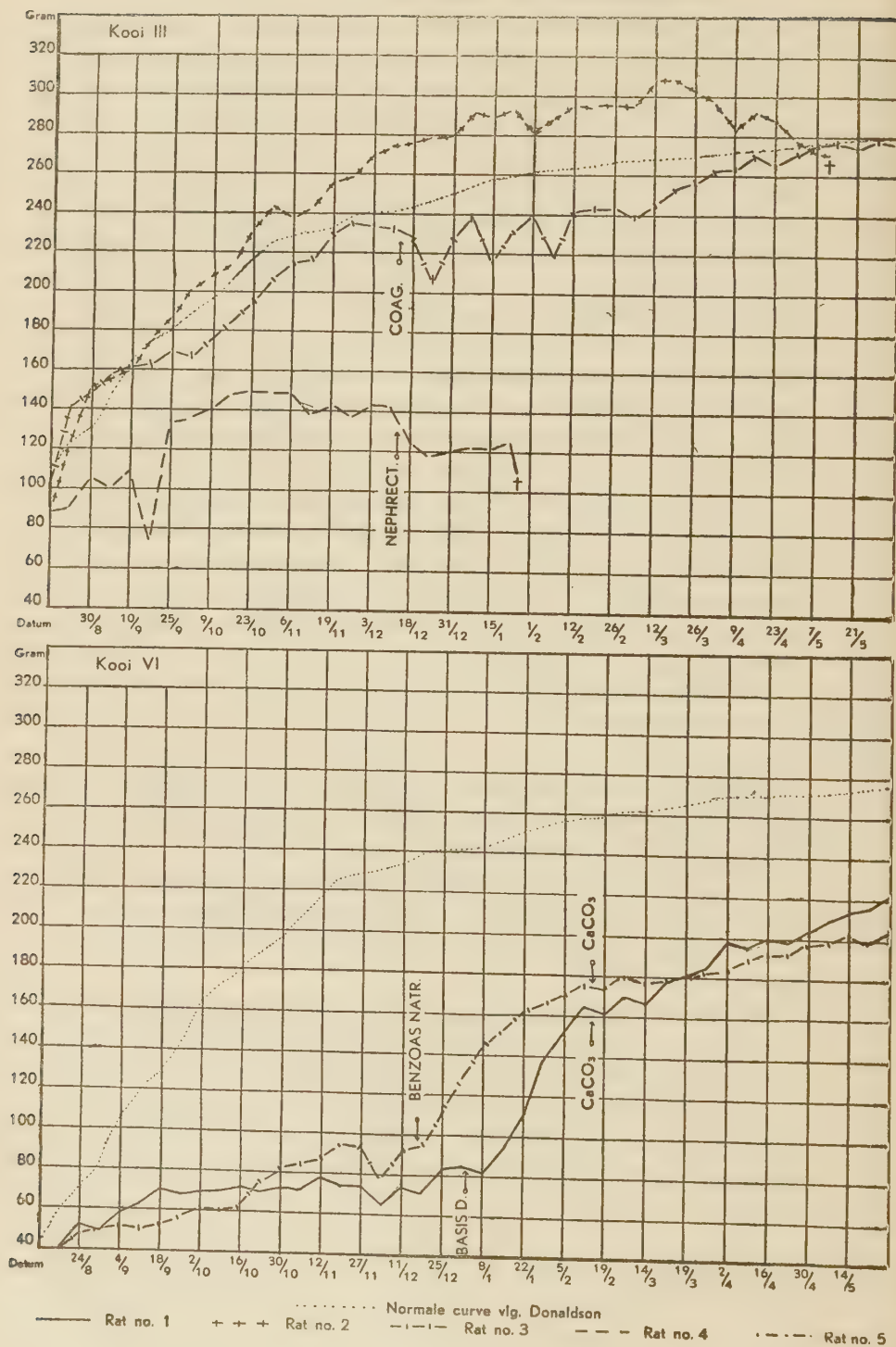
4. Daar bijna alle dieren op CaCO_3 -dieet met een zeer laag begingewicht (25-60 gram) gestorven waren, bleven er slechts drie jonge ratten over. Bij twee hiervan werden de volgende proeven genomen.

Rat VI_3 kreeg 0,3% benzoas natricus-dieet inplaats van CaCO_3 -dieet. Het gewicht, dat tot nu toe welhaast stationair verliep, begon binnen één week snel te stijgen (zie de curve op afb. 11).

Bij rat VI_1 , die nog minder dan VI_3 groeide, werd het CaCO_3 -dieet door het basisdieet vervangen. Het gevolg was een enorme gewichtsstijging, die reeds na een week intrad (zie de curve op afb. 11). Beide dieren bleven op het veranderde dieet, de eerste rat gedurende negen weken en de laatste rat gedurende zeven weken, een sterke groeivermeerdering toonen.

¹ Münch. Med. Ws. 1930.

Afb. 10 en 11. Gewichtscurven der proefdieren.



Het daarna gevolgde CaCO_3 -dieet maakte terstond een einde aan deze stijging. Beide curven toonden nu weer een zacht glooiende lijn. Uit de voedselcurven blijkt, dat de dieren tijdens de stijging per gram lichaamsgewicht niet meer van het voedsel tot zich nemen dan voorheen. De groei der dieren is daarom hoogstwaarschijnlijk niet aan de vermeerderde voedsel- of calorieopneming te danken. Zou het CaCO_3 -dieet misschien niet geheel volwaardig zijn, vergeleken met de twee andere dieeten? Reeds in 1912 achtte Hopkins¹ de mogelijkheid niet uitgesloten, dat ook, indien voldoende „vormend materiaal” en energie opgenomen worden, de groei toch door onbekende factoren geremd kan worden. In welken zin wij deze deficiëntie moeten opvatten, valt moeilijk te zeggen. Wij denken aan de eertijds door Loeb² geconcipieerde theorie van de „physiologically balanced salt solutions” (Osborne en Mendel³). Uitvoerig hebben Osborne en Mendel en andere onderzoekers (zie ook blz. 140, „Techniek etc.”) nagegaan, aan welke eischen een volwaardig voedsel moet voldoen. Brock⁴ opperde verder nog het vermoeden, dat de zoogenaamde „alcalische” werking van de zoutmengsels den groei zou bevorderen. Volgens Polak⁵ beteekent het aanwezige 3% CaCO_3 een veel gebruikte, niet abnormaal groote hoeveelheid bij het samenstellen van rachitogene dieeten. Het verdwijnen van den steen zal natuurlijk ook niet nalaten een gunstigen invloed uit te oefenen op het algemeen welzijn van het groeiende dier.

Wij hebben deze proeven herhaald bij veel oudere dieren, die weinig gegroeid waren, zonder evenwel hetzelfde resultaat te kunnen bereiken (zie over rat II₃ bij „dwerggroei” op blz. 188).

5. Aan de vraag of er verband tusschen steenvorming en lichaamsgewicht bestaat, hebben we natuurlijk bijzondere aandacht gewijd.

In het geheel komen voor de bespreking 45 jonge dieren in aanmerking, die minstens één maal gefotografeerd waren. Wij kunnen ze als volgt onderverdeelen:

¹ Journ. o. Phys. 1912. ² Journ. o. Biol. Chem. Pag. 503, 1918,
³ Idem. Pag. 131. ⁴ Zts. f. Kinderh. 1927. ⁵ Diss. A'dam. 1936,

1. Gewicht steeg weinig of niet	, met steen	18 (5)
2. Gewicht steeg weinig of niet	, zonder steen	15 (4)
3. Gewicht steeg veel	, met steen	5 (4)
4. Gewicht steeg veel	, zonder steen	5 (4)
5. Gewicht daalde of was stationnair	na steenvorming	1 (1)
6. Gewicht steeg weinig	, na steenvorming	3 (3)
7. Gewicht steeg veel	, na verdwijnen van steen	2 (2)

In deze rubriecken werden alle ratjes ondergebracht, ook de-gene, die vroeg gestorven waren, zoodat eigenlijk „te veel” die-ren op rekening kwamen van groep 2. Verder werden normaal groeiende dieren, al dan niet in het bezit van steenen, tot groep 3 en 4 gerekend. De cijfers tusschen haakjes geven het aantal der dieren aan, die langer dan 4 maanden geleefd hebben. Dit maakt ongeveer 42% van de totale hoeveelheid uit. Wij kunnen nu uit bovengenoemde rangschikking de volgende gevolgtrek-kingen maken.

- a. Het aantal dieren dat groep 1 vertegenwoordigde, woog op tegen het aantal dieren van groep 2. Eveneens waren de ge-tallen van groep 3 en 4 aan elkaar gelijk. Het al dan niet stijgen van het gewicht was blijkbaar niet afhankelijk van de aanwezigheid van een steen.
- b. In drie gevallen trad een stijging op, nadat steenen zicht-baar werden. Dit kleine aantal wettigt geen verdere conclu-sies. Eveneens blijft de daling van het gewicht na steenvor-ming in groep 5 een op zichzelf staand geval.
- c. De sterke gewichtsvermeerdering bij groep 7, na het ver-anderen van het CaCO_3 -dieet in basis-, resp. benzoas natri-cus-dieet, kon later, zooals gezegd, bij 4 andere proefdieren van hoogerem leeftijd, niet meer bewerkstelligd worden. Of deze toeneming in gewicht alleen het gevolg was van het verdwijnen der steenen, blijft een open vraag.

Wij kunnen hieruit concludeeren, dat de steenvorming in 50% der gevallen gepaard gaat men een opmerkelijke stijging, in de andere 50% met een geringe of met het ontbreken van eenige stijging. Ook indien wij onze gevallen op een andere manier rangschikken, komt het bovenstaande tot uiting; bij voorbeeld:

van 23 ratten met steenen was het gewicht

van 5: veel gestegen

van 18: weinig gestegen

van 20 ratten zonder steenen was het gewicht

van 5: veel gestegen

van 15: weinig gestegen.

De mogelijkheid, dat het weinig groeien dezer 18 ratten steenvorming tot oorzaak zou hebben, wordt te niet gedaan door het feit, dat ook bij het grootste deel van de dieren zonder steenen de groei geremd was. Wij hebben reeds meermalen de opmerking gemaakt, dat hoogstwaarschijnlijk het CaCO_3 -dieet hiervan de oorzaak is.

L e n g t e. De cijfers omtrent de lichaamslengte der proefdieren gaven niet zoo'n sprekend beeld: in de eerste plaats, omdat de lengte slechts met enkele millimeters toenam of afnam, in tegenstelling met het gewicht, dat met ettelijke Grammen versprong; in de tweede plaats, omdat de metingen met moeilijkheden gepaard gingen, daar de weerstand der dieren overwonnen moest worden. In dit verband moge hier gewezen worden op de metingen, die indertijd door *W a t e r s*¹ op kalveren verricht zijn en waarbij ook bij deze objectieve handelwijze in het groeiverloop, bij tusschenpoozen, „verkortingen” werden waargenomen (afb. 12). Exacter zijn ontegenzeggelijk de metingen, die men post mortem, in navolging van *Donaldson*², aan het van omhullend spierweefsel ontbloote skelet verricht. Toch geven onze metingen, globaal genomen, genoeg kijk op het verloop van de lichamelijke ontwikkeling, waaruit blijkt, dat de lengte-curve parallel loopt met die van het lichaamsgewicht. Indien dit niet het geval mocht zijn, dan zou de lichaamslengte zeker een betere maatstaf voor het nagaan van het groeiverloop zijn dan het lichaamsgewicht, zooals bij de proeven van *Clarke en Smith*³ duidelijk aan den dag is getreden.

Wat in verband met het lichaamsgewicht naar voren is gebracht, geldt verder ook voor de lengtematen.

¹ The influence of nutrition upon the animal form. Proc. Soc. for the Promotion of Agricultural Science. Vol. 30, 1909. Gecit. bij *Osborne en Mendel*: „Feeding experiments etc. Carnegie Institution”. 1911.

² „The Rat”. 1924. ³ Amer. Journ. o. Physiol. 1935. Zie ook *Aron*: Jahrb. f. Kinderh. 1918. „Groeihormonen” in Het Hormoon. Januari 1932.

Afb. 12. Lengtecurven der proefdieren.



j. PATHOLOGISCH-ANATOMISCH ONDERZOEK DER PROEFDIEREN.

1. *Het uropoëtische apparaat.*

Macroscopisch beeld. De nieren waren niet zelden door de enorme steenmassa's in het nierbekken tot ver over hun normale grootte uitgezet (afb. 20-24). Bij rat III₄ en II₄ bereikten bij ongeveer 10 maal den normalen omvang. De geelwitte steenen puilden dan uit aan de hobbelige oppervlakte, terwijl het nierparenchym tot een dun schilletje was gereduceerd. Andere nieren leken soms normaal van vorm en grootte, terwijl op doorsnede dan echter toch een uitgezet nierbekken aanwezig bleek te zijn, waarin nu eens wat meer dan wat minder steenen werden aangetroffen. Bij de contrôleratten waren de nieren steeds normaal.

De ureteren werden vaak min of meer verwijld aangetroffen; soms waren ze, zooals onder andere bij rat V₄, nauwelijks van darmlissen te onderscheiden.

De blaas bevatte nu eens slechts één weinig gruis en was dan doorgaans flink samengetrokken, dan weer veel grootte en kleine steenen en was dan sterk uitgezet. Soms leek de wand wat verdikt.

Microscopisch beeld. De urinewegen toonden bij histologisch onderzoek over het algemeen hetzelfde beeld als Arons en Van der Rijst¹ beschreven hebben. De volgende afwijkingen werden gevonden:

- a. Het éénlagig epitheel van nierpapil en vleugel was vaak in overgangsepitheel veranderd.
- b. Het overgangsepitheel van den „membraneuzen" wand van het nierbekken en dat van de ureteren was vaak dikker dan normaal. Het geprolifereerde epitheel had zich niet zelden te zamen met het onderliggende bindweefsel in plooiën gelegd of had papillen gevormd. Ditzelfde zagen wij ook dikwijls aan het blaasslijmvlies.
- c. Het spierweefsel in ureter- en blaaswand was vaak min of meer hypertrophisch.

Behalve de veranderingen aan het epitheel, waarvan we soms reeds na 15 dagen CaCO₃-dieet het eerste begin aantreffen, zagen

¹ Ned. T. v. Gen. 19 Dec. 1936.

wij over het algemeen niet veel ontstekingsverschijnselen, noch in het epitheel zelf, noch in het er onder gelegen bindweefsel, hetgeen ook met de samenstelling van het urinesediment in overeenstemming was. Tusschen de slijmvliesplooien vonden we nu en dan in de coupes kleine concrementen. Een bepaalde structuur of iets, dat op een organisch geraamte geleek, hebben we in de coupes van deze steentjes nooit waargenomen.

2. *De endocrine klieren.*

De bijnieren toonden noch macroscopisch noch microscopisch pathologische veranderingen. Een enkele maal was het merg vrij sterk hyperaemisch.

De hypophyse gaf noch anatomische, noch histologische afwijkingen te zien.

De bijschildkliertjes hebben we te zamen met de schildklier en met een stukje van luchtpijp en slokdarm stelselmatig in seriecoupes gesneden. We hebben bij geen enkel van de proefdieren een duidelijk verschil in grootte of in histologische bouw gevonden met die van de contrôledieren. De cellen der orgaantjes hadden steeds normale afmetingen. Het bindweefsel was niet vermeerderd. Nooit waren mitoses waar te nemen (afb. 25 en 26).

Pappenheimer en Minor¹ hebben bij rachitis wèl duidelijke vergrooting van deze orgaantjes kunnen vaststellen. Ook Luce² heeft hypertrophie van de glandulae parathyreoideae gevonden bij ratten op een laag calcium-dieet. Verder zag Pappenheimer³, zooals we reeds in het tweede hoofdstuk uitvoerig hebben vermeld, bij zijn proeven om experimenteelen renalen dwerggroei te doen ontstaan, duidelijke vergrooting van de bijschildkliertjes van ratten, waarbij op zeer jongen leeftijd door hem de nieren voor een groot deel waren verwoest en die hij tevens op een laag calcium-dieet had gesteld. Volgens Pappenheimer was gemiddeld het volumen 2 maal zoo groot als dat van de contrôleratten. We hebben ons natuurlijk de vraag gesteld, waarom wij bij onze proeven deze vergrooting, zooals bovenstaande drie auteurs aangegeven hebben, nooit zijn tegengekomen. Het lijkt ons het meest waarschijnlijk, dat de oorzaak

¹ Journ. o. Med. Research 1920-21. ² Journ. o. Pathol. a. Bacteriol. 1923. ³ Journ. o. Exper. Med. 1936.

daarvan te zoeken is in het feit, dat onze proefdieren onder geheel andere voorwaarden hadden geleefd.

3. *Het skelet.*

Evenmin als bij het röntgenologisch onderzoek hebben we bij het anatomisch en histologisch onderzoek pathologische veranderingen gevonden: noch cysten, noch osteoporose, noch op rachitis gelijkende veranderingen. De epiphysairschijven waren volkomen gaaf.

4. *Het gebit.*

Ook aan het tandstelsel hebben we geen bijzondere afwijkingen aangetroffen.

5. *Het bloedvaatstelsel.*

Wij onderzochten vooral de aorta. Negens toonde deze eenige verkalkingen, hetgeen ons trouwens niet verwonderd heeft, daar onze dieren, in tegenstelling met die van Hummel en Barnes¹, voldoende calorieën opgenomen hadden.

6. *De longen* toonden soms wat oedeem of enkele pneumonische haardjes. In de *milt* hebben wij geen afwijkingen aangetroffen.

7. *De lever* was vrijwel steeds normaal, uitgezonderd enkele gevallen van eigenaardige necroses, waarvan we de oorzaak niet hebben kunnen vaststellen.

8. *De testes.* Verreweg de meeste dieren, ook de contrôleratten, bezaten aan het einde der proeven kleine atrophische testes. Het histologisch onderzoek heeft wegens bepaalde omstandigheden niet plaats gehad. Deze atrophie valt hoogstwaarschijnlijk aan den ouderdom te wijten, daar de meeste dieren den volwassen leeftijd reeds waren gepasseerd, als ze ter obductie kwamen.

¹ Amer. J. o. Pathol. 1938.

k. DWERGGROEI.

Op de vorge bladzijden is reeds gewezen op het merkwaardige verschijnsel, dat de CaCO_3 -dieren minder snel groeiden en enkele uitzonderingen daargelaten, niet die hoge eindgewichten bereikten als de contrôledieren, welke een normale gewichtscurve volgens Donaldson toonden. Ook protrusie van de penis, die wij bij enkele dieren konden waarnemen, beschouwen wij als uiting van deze remming van de lichamelijke ontwikkeling (Asdell en Crowell¹, 1935). Hier ontmoetten wij reeds een factor die onze methode, om zuiver renalen dwerggroei te verkrijgen, bemoeilijkt heeft. De groeistoornis, die alleen aan een bepaalde samenstelling van het voedsel te wijten is, mag vanzelfsprekend niet renaal genoemd worden. Doen wij dit wel, dan zouden wij met het CaCO_3 -dieet ettelijke dwerggratten gekweekt hebben (afb. 17).

De hoeveelheid nierparenchym moest bij eventuele renale dwerggratten gereduceerd zijn. Wij hebben daarom eerst geprobeerd, die organen door experimenteele steenvorming te beschadigen; later verhaastten wij dit verwoestingsproces door bij enkele daartoe uitgezochte dieren de nieren, die het minst door de steenvorming waren aangetast, te exstirpeeren of te coaguleeren. Van de vier nephrectomiedieren heeft één een normaal eindgewicht bereikt, twee zijn een maand later zonder toeneming van het gewicht gestorven. Tenslotte is één rat overgebleven (II_3), die een constant gewicht van 200 Gram heeft behouden. Van de vier gecoaguleerde dieren is één normaal blijven groeien, twee zijn gesuccombeerd, voordat wij tot verder onderzoek konden overgaan, tenslotte is er een rat (IV_1) overgebleven met een gewicht schommelende om en bij de 200 gram. Dit gecoaguleerde dier is te vergelijken met een nephrectomie-rat, omdat ook hierbij van de gecoaguleerde nier niets of heel weinig is overgebleven.

Mogen we nu bij deze 2 dieren (II_3 , IV_1) de diagnose renalen dwerggroei stellen? Rat II_3 leefde op één nier, die bovendien zwaar beschadigd moest zijn. Op de röntgenphoto valt althans een knikkergroote steenklomp waar te nemen. Toen de contrôledieren hun volwassen leeftijd en eindgewicht bereikt hadden, kreeg deze rat II_3 basisdieet in de plaats van het CaCO_3 -dieet.

¹ Journ. o. Nutrition. 1935.

Nu is het aan verscheidene onderzoekers (Aron¹, Osborne en Mendel², Clarke en Smith³) gebleken, dat dieren met geremden groei hun „groei-eigenschap” („Wachstumstrieb”, Aron¹) langen tijd intact kunnen houden, om bij terugkeer van gunstige omstandigheden, zelfs op oogenblikken, dat de contrôledieren reeds eenigen tijd hun vollen wasdom en zelfs den leeftijd van 900 dagen⁴ bereikt hebben, hun groei te hervatten, zonder evenwel ooit het eindgewicht te bereiken, dat normaal groeiende dieren uiteindelijk plegen aan te nemen (Mac Cay⁵).

Rat IV₁ kreeg voor hetzelfde doel benzoas natricus-dieet. Met deze werkwijze streefden wij twee doeleinden na: in de eerste plaats het elimineeren van den groeiremmenden invloed van het CaCO₃-dieet en in de tweede plaats het doen verdwijnen van de steenen, zoodat de remmende invloed hiervan eventueel kon ophouden en de rat daarna kon voortleven op één nier, die van haar schadelijke inwerking ontdaan was. Uit vorige proeven was namelijk naar voren gekomen, dat het wijzigen van het steenvormend dieet in basis- of benzoas natricus-dieet een sterke gewichtsstijging kan bewerkstelligen.

Na 96 dagen basisdieet was rat II₃ echter op hetzelfde gewicht gebleven. Bij de obductie bleek van de groote nier- en blaassteenen niet veel meer dan wat fijn gruis aanwezig te zijn, terwijl het orgaan zelf veranderd was in een slappe dunne zak met hoogstwaarschijnlijk sterke reductie van nierweefsel.

Bij rat IV₁ die een benzoas natricus-dieet kreeg inplaats van het CaCO₃-dieet, constateerden wij, naast een bijna totaal verdwenen zijn van de blaassteenen, eveneens de handhaving van een constant gewicht. Hebben wij hier nu te maken met renalen dwerggroei of moet de mogelijkheid worden overwogen, dat de „groei-eigenschap” tóch verdwenen was? Bij de eerste rat was de eenige nier sterk gereduceerd, bij de tweede was dat niet het geval. Beider gewichten verschilden ongeveer 33% van het normale, terwijl ook de lichaamslengte $\pm 20\%$ onder de normale lag. Bij den mensch wordt bij deze soort aandoening een hypocalcaemie vergezeld van een hyperphosphataemie aangetroffen. Tien contrôleratten wezen na een proefduur van 211 tot 460 dagen een calciumgehalte aan van 11 tot 17,9 mGr %, (micro-

¹ Berlin. Kl. Ws. 1914. ² Journ. o. Biol. Chem. 1915. ³ Amer. J. o. Phys. 1933. ⁴ Over het algemeen wordt aangenomen, dat een rat binnen één jaar den volwassen leeftijd bereikt. ⁵ J. o. Nutrition. 1935.

methode van R a p p a p o r t en R a p p a p o r t¹) en een phosphorgehalte van 2,6 tot 4,9 mGr % (B e l l e n D o i s y). Voor de CaCO_3 -dieren waren deze cijfers resp. 9,5 tot 18,8 mGr % en 2,6 tot 4,8 mGr %. Beide groepen dieren bezaten over het algemeen een iets te laag phosphorgehalte, terwijl het calcium in overmaat aanwezig was, zoowel bij contrôle- als CaCO_3 -ratten. Ook na zorgvuldige reiniging der instrumenten was hypercalcaemie evident. P o l a k² daarentegen vond het calcium alleen vermeerderd bij zijn CaCO_3 -dieren en niet bij de contrôledieren. Bij de klinische observatie viel zonder twijfel polydipsie te constateren, terwijl albuminurie een constant verschijnsel was. Het pathologisch-anatomisch onderzoek verstrekke ons de volgende gegevens: beide dieren beschikten over slechts één nier, waarvan niet met zekerheid was uit te maken, hoeveel parenchym verloren was gegaan. Wij mochten echter wel aannemen, dat nog voldoende functioneerend weefsel was overgebleven. Nòch het skelet, nòch de bijschildkliertjes gaven pathologische afwijkingen te zien. Onze conclusie moet daarom als volgt luiden: Nadat bij jonge ratten door steenvorming en operatieve ingrepen niermutilatie was teweeg gebracht en wel zóódanig, dat zij nog maar op één beschadigde nier verder konden leven, bleken gunstiger omstandigheden, beter voedsel en verdwijnen der steenen toch niet tot hervatting van den groei te kunnen stimuleeren. Of de ziekelijke toestand nu dezer dieren, die 33% in gewicht en $\pm 20\%$ in lengte waren achtergebleven, bovendien polydipsie toonden, vergeleken mag worden met het syndroom, dat bij den mensch bekend staat onder den naam renalen dwerggroei, moet om verschillende redenen betwijfeld worden. Zoo geeft bijvoorbeeld het calcium- en phosphorgehalte van het bloed dezer dieren geen aanknoopingspunten daarvoor, ofschoon een hyperphosphataemie bij renale rachitis volgens F r e u d e n b e r g³ in het begin van de ziekte niet obligatoir behoeft te zijn, en hypercalcaemie een enkele maal, o.a. door L i g h t w o o d⁴, wordt vermeld. Volgens Z o n d e k c.s.⁵ wil de hypercalcaemie wijzen op een toestand, waarbij er sprake is van een uitgebreiden graad van „mechanische” nierweefselreductie, zooals dat bij hydronephrotische schrompelnieren en bij vele van onze door steenen beschadigde ratten-nieren het geval is, in tegenstelling met de hypocalcaemie,

¹ Mikrochemie, 1934. ² Dis. A'dam, 1936. ³ Monatss. f. Kinderh. 1936. ⁴ Proc. o. t. Roy. Soc. o. Med. 1931-32. ⁵ Zts. f. Klin. Med. 1924.

die bij een nierinsufficiëntie tengevolge van een ontsteking of degeneratie aangetroffen wordt. Ernstiger bezwaar lijkt ons het feit, dat ook de contrôledieren dit verschijnsel van hypercalcaemie toonden, zij het in tegenstelling met de uitkomsten van Polak.

Verdere proeven zullen moeten leeren, of het gebruik van nóg jongere ratten en het vroegtijdiger opereeren der dieren het gewenschte resultaat zouden kunnen geven. Ook uitbreiding van het onderzoek op grootere schaal is noodig voor en aler de diagnose renale dwerggroei, met zijn complex van verschijnselen kan worden gesteld. Wanneer wij bedenken, hoe sterk het regeneratievermogen der nieren is, dan lijkt het ons waarschijnlijk, dat alleen een bijzonder hooge graad van reductie van nierweefsel in staat zal zijn, het beoogde doel te benaderen of te bereiken.

SAMENVATTING.

In het eerste hoofdstuk wordt op grond van een uitgebreide literatuurstudie een uitvoerige beschrijving gegeven van het syndroom van den renalen dwerggroei. Dit ziektebeeld, dat vergeeld gaat van een chronische nieraandoening van duisteren oorsprong, is verder gekenmerkt door een gestoorde lichamelijke ontwikkeling en door skeletafwijkingen, welke aan rachitis doen denken.

Aan de aetiologie van deze aandoening is den laatsten tijd veel aandacht besteed. Terwijl sommigen een intrauterine oorzaak aannemen, hetzij van infectieuzen, hetzij van toxischen oorsprong, welke het vroege sluipende begin zou moeten verklaren (Hendall, Arraga, Parsons, Barber, Fletcher, Jacob en Durand, Evans e.a.) wordt door anderen gedacht aan erfelijke belasting (Foerster, Barber, Fletcher, György, Ellis en Evans, Loeschke, Fancioni, Debré c.s. etc) of aan een minderwaardigen aanleg van de nieren of van het geheele organisme, waarbij vooral verschillende misvormingen van het uropoïetische stelsel (Ellis en Evans, Faxen, Smyth en Goldman, de Lange, Loeschke, Elliott, Kluge, Hamperl en Wallis, Cameron) of van andere organen elders in het lichaam (Apert, Bréhier en Ferroir, Ellis en Evans, Debré, Marie c.s.) in die richting zouden wijzen. Daarnaast wordt in den laatsten tijd vooral van Fransche (Debré c.s.) en Amerikaansche zijde (Chown en Lee) op de mogelijkheid gewezen, dat een stoornis in de hypophysaire streek van het diëncephalon de zetel van de oorzaak zou kunnen zijn, zoowel van de nieraandoening als van den dwerggroei. Tenslotte wordt de meening van Jacobs aangehaald, die voor bepaalde gevallen van genuïne schrompelnieren bij kleine kinderen, naar analogie van een soortgelijke verklaring voor kinderlijke levercirrhose (Morell-Lavallée), een minderwaardigen kiemaanleg aanneemt. De theorie, die voor het allereerste begin van de ziekte terug wil grijpen op een beschadigde kiem of op een minderwaardigen aanleg, ontvangt, hoewel verschillend georiënteerd, zoowel van Angelsaksische als van Duitsche en minder van Fransche zijde haar aanhangers.

Aan infectieziekten, zooals roodvonk en lues, om van andere

maar niet te reppen, wordt geen belangrijke rol toegekend. Evenmin is ergens gewag gemaakt van een duidelijk causaal verband tusschen renalen dwerggroei en de nu en dan daarbij optredende urolithiasis.

De dwerggroei, die aan den éénen kant als een zelfstandig symptoom kan worden beschouwd en dan zijn oorzaak zou vinden in minderwaardigen aanleg, wordt aan den anderen kant voor een secundair verschijnsel gehouden, dat het gevolg is van de nieraandoening. Door de primaire functiestoornis van de nieren zou niet alleen het organisme als drager van deze ernstige orgaanafwijking minderwaardig worden gemaakt, maar ook een algemeene stofwisselingsstoornis optreden, welke op haar beurt de ontwikkeling van het skelet sterk zou remmen.

De ontwikkeling van het beenderstelsel kan ook nog op andere manier gestoord worden. Tamelijk veelvuldig, volgens verscheidene onderzoekers zelfs bijna altijd, treden namelijk in perioden van sterken groei de zoogenaamde rachitisachtige afwijkingen op — van daar de benaming „renale rachitis” — welke door sommigen voor echte rachitis (P a r s o n s) of rachitis tarda (B a r b e r), door anderen voor pseudo-rachitis (A p e r t) worden gehouden. Ook het röntgenologische beeld zou volgens sommigen vóór (K a r s h n e r), volgens anderen tegen (P a r s o n s en T e a l l) gewone rachitis pleiten.

Pathogenetisch zouden de skeletveranderingen op een gestoorde stofwisseling berusten: acidose en fosphaatstuwning met dienengevolge overmatig verlies van calciumzouten, welke via het darmkanaal het lichaam verlaten (M i t c h e l l).

Klinisch doet het syndroom denken aan het beeld van een lijder aan chronische nephritis of schrompelnieren, evenwel zonder hypertensie en oogafwijkingen.

In de laatste jaren is, op grond van ervaringen bij obducties, de aandacht gevestigd op een vergrooting van de bijschildklier-tjes (L a n g m e a d en O r r, V o g t, S m y t h en G o l d m a n, S h e l l i n g en R e m s e n, en K l u g e), welke evenwel niet altijd de botafwijkingen pleegt te vergezellen. Daardoor is het begrijpelijk, dat de rachitisachtige beenveranderingen soms min of meer lijken op een aandoening van het skelet, welke vaak, zooals algemeen bekend is, te zamen met hyperparathyreoidie wordt aangetroffen.

Het eerste hoofdstuk wordt gesloten met enkele beschouwingen over differentieele diagnose, prognose en therapie.

In het tweede hoofdstuk worden uitvoerig de uitkomsten besproken van de onderzoekers, die zich met proefondervindelijken renalen dwerggroei hebben bezig gehouden: Kempson Maddox, Von Balogh en Pappenheimer. Een overzicht van de ervaringen van anderen, die, met een ander doel voor oogen, den invloed van de beschadiging van nierweefsel op het organisme hadden bestudeerd, gaat daaraan vooraf.

Maddox heeft de ééne nier aan de schadelijke werking van röntgenstralen blootgesteld en vervolgens de andere geëxstirpeerd. Bij geen één van de jonge honden, welke hij als proefdieren heeft gebruikt, is dwerggroei opgetreden. De beide andere onderzoekers hebben wel een gebrekkigen groei kunnen bereiken. Zij gebruikten voor hun proeven albinoratten, waarbij door Von Balogh, hetzij operatief, hetzij met chemicaliën, de nieren grootendeels werden verwoest, terwijl Pappenheimer alleen operatief te werk ging. Het is zeker zeer merkwaardig, dat Pappenheimer bij zijn proefdieren niet alleen rachitis, maar ook vergrooting van de bijschildkliertjes heeft gekregen.

Op bovengenoemde onderzoeken wordt critiek uitgeoefend. Met nadruk wordt gewezen op het feit, dat de proefdieren van Pappenheimer werden gevoed met een laag calciumdieet, zonder vitamine D.

Het derde hoofdstuk betreft ons eigen onderzoek. Door middel van de methode van Polak, die bij albinoratten met een dieet, waaraan 3% CaCO_3 is toegevoegd, in bijna 100% der gevallen steenen wist op te wekken, hoopten wij bij jonge dieren een ernstige beschadiging van de nieren te verkrijgen, waardoor wellicht groeistoornissen zouden optreden. Deze reactie van nierweefsel hebben wij verder nog opgevoerd door operationele ingrepen, zooals nephrectomie en coagulatie.

Door nauwkeurig de voedselopname te bestudeeren wilden wij eerst nagaan of het steenvormend voedsel volwaardig genoemd mag worden, zoodat de groeistoornis dan eventueel niet aan het dieet kon worden toegeschreven. Van de gelegenheid werd tevens gebruikt gemaakt om de steenvorming te bestudeeren. Over het algemeen konden de uitkomsten van Polak worden bevestigd. Vermoedelijk speelt de reactie van de urine bij de steenvorming geen rol, en is er ook geen sprake van een verminderde opneming van calorieën. We hebben bij onze proefnemingen, die bijna anderhalf jaar hebben geduurd, in 70% der gevallen blaas- en niersteenen gevonden.

Zoowel het zoogenaamde basisdieet als het benzoas natricusdieet doet eenmaal gevormde steenen verdwijnen. Het steenvormend dieet geeft aanleiding tot verhoogde waterconsumptie.

Bij de obducties der proefdieren hebben wij in het uropoïetische stelsel dezelfde ervaringen opgedaan als A r o n s en V a n d e r R i j s t. Verder hebben wij stelselmatig bij alle proefdieren pathologisch-anatomisch onderzoek verricht van de bijschildkliertjes, de bijniere, de hypophyse, de femora, het gebit, de aorta en van hart, longen, lever en milt. Daarbij werden echter geen belangrijke afwijkingen gevonden.

Wat de dwerggroei betreft, hebben de proeven niet het gewenschte resultaat opgeleverd. Wij hebben bij onze proeven, behalve met een constitutioneele factor, die de lengte van het individu bepaalt, zoodat het gewenscht is, altijd van ratten van denzelfden stam gebruik te maken, bovendien nog rekening gehouden met alle schadelijke invloeden, die vertraging en zelfs ophouden van den groei kunnen teweegbrengen, en deze, met uitzondering van die, die de nieren toekomen, geëlimineerd. Dat niettegenstaande heeft, alhoewel de algemeene lichamelijke ontwikkeling soms sterk gestoord was, het bloedonderzoek géén steun verleend aan de opvatting, dat wij echten „renalen dwerggroei” proefondervindelijk zouden hebben teweeggebracht, en op deze en andere gegevens, die uit het verder onderzoek voortvloeien, dienen immers ook den nadruk gelegd te worden, omdat zij niet de feiten, die wij bij den „renalen dwerggroei” aantreffen, mogen tegenspreken. Maar daarom is ook uitbreiding van het onderzoek op grootere schaal noodzakelijk, voor en aleer de diagnose „renale dwerggroei”, die zooals bekend, een complex van verschijnselen vertegenwoordigt, met zekerheid kan worden gesteld. Wellicht zouden het gebruik van zeer jonge dieren en het doen plaats vinden van de operatie reeds in den aanvang der proeven, ons veel kunnen helpen om het beoogde doel te bereiken. Wij hebben echter, op grond van de ervaring van onze voorgangers en op grond van het sterke regeneratievermogen der nieren reden om aan te nemen, dat het gewenschte resultaat zeer moeilijk kan worden verkregen.

SUMMARY.

The first chapter gives an extensive description and an exhaustive survey of the literature on the disease called renal dwarfism, an association of stunted growth and skeletal deformities with chronic renal disease of obscure origin.

The aetiology is investigated and discussed. The most important theories about this are those which seek the cause in uterine life, by intoxication or infection (Hellendall, Arraga, Parsons, Barber, Fletcher, Jacob and Durand, Evans, a.s.o.), in disposition and hereditary factors (Foerster, Barber, Fletcher, György, Ellis and Evans, Loeschke, Fanconi, Debré c.s. a.s.o.), and especially in congenital malformations or inferiority of the kidneys (Welz) and renal tract (30% of all known cases) (Ellis and Evans, Faxen, Smyth and Goldman, de Lange, Loeschke, Elliott, Kluge, Hamperl and Wallis, Cameron). In the few years some French (Debré c.s.) and North-american authors (Chown and Lee) define this disease as a result of diencephalic-pituitary disturbance.

Stone-formation in the urinary tract resulting in pyelonephritis, hydronephrosis and destruction of the renal substance is seldom mentioned.

The dwarfism is due to renal disease with its metabolic disturbances or a congenital inferiority of the whole organism.

Other skeletal changes produce a condition sometimes indistinguishable from rickets. (Barber: late rickets, Parsons: infantile rickets, Apert: pseudorickets).

Parsons' "honeycomb" or "woolly" type is be looked upon as the most extraordinary manifestation of renal rickets.

Secondary parathyroid hyperplasia, recently found (Langmead and Orr, Vogt, Smyth and Goldman, Shelling and Remsen, and Kluge) are not always in conjunction with skeletal changes. This may be due to incomplete autopsy and other factors (Shelling and Remsen).

The second chapter deals with the three experimenters in renal dwarfism: Maddox, Von Balogh and Pappenheimer. Except Maddox they were able to produce dwarfism. No one took into consideration the importance of the feeding.

In Pappenheimer's case many factors such as low calcium diet and lack of vitamine D were responsible for his results.

In the third chapter our own investigations are thoroughly described. Albino rat were fed with Polak's 3% CaCO_3 containing diet. Big renal stones besides destruction of the renal substance could easily be obtained by this method. Moreover, the renal parenchym was reduced by means of unilateral nephrectomy or coagulation. The results were reported. Not only by feeding with the so-called sodium benzoate-diet, but also with the standard diet the produced stones disappeared. Polydipsia and in most instances stunted growth were observed with the stone-forming diet. In some cases of nephrectomised rats with stunted growth, standard diet was not capable of producing new growth. No evidence of renal dwarfism could be obtained. The high serum calcium and the low blood phosphorus value did not point to renal dwarfism. As the renal dwarfism possesses many features which may not contradict the results obtained by experiments, extension of the investigation must be advised.

The pathological-anatomical finding of the urinary tract by Arons and Van der Rijst could be confirmed. No evidence of changes of the pituitary gland, parathyroid glands, supra-renal glands, femur, lungs, liver, spleen, heart and aorta could be found in our own investigations. The X-ray examination of the bones revealed no cysts or other abnormal features.

RÉSUMÉ.

Nous avons donné une description détaillée et une revue complète de la bibliographie du syndrome de nanisme rénal, caractérisé d'une lésion rénale, d'un nanisme et de manifestations osseuses qui semblent devoir être rattachées au rachitisme.

Les plus importantes hypothèses de l'étiologie sont discutées. L'origine intra-utérine, toxique ou infectieuse (Hellendall, Arraga, Parsons, Barber, Fletcher, Jacob et Durand, Evans, etc.), le caractère familial et héréditaire (Fletcher, Foerster, Barber, György, Ellis et Evans, Loeschke, Fanconi, Debré c.s. etc.), la nature inférieure ou les malformations des reins (Welz) ou de l'arbre urinaire (30% de tous les cas connus) (Ellis et Evans, Faxen, Smyth et Goldman, de Lange, Loeschke, Elliott, Kluge, Hamperl et Wallis, Cameron), tout cela est décrit. Récemment Debré c.s. et quelques auteurs américains (Chown et Lee), sont d'accord pour admettre l'origine diencéphalo-hypophysaire de cette maladie.

On ne trouve dans la grande majorité des cas chez les enfants aucune lithiase rénale qui peut être considérée comme cause d'une pyélonéphrite, hydronéphrose et destruction du parenchym rénal.

La lésion rénale accompagnée des troubles du métabolisme ou une infériorité congénitale de tout l'organisme peut contribuer à entraver le développement du corps.

La nature des autres lésions osseuses semble bien être la même que celle du rachitisme infantile (Barber: rachitisme tardif, Parsons: rachitisme infantile, Apert: pseudorachitisme).

Parsons a décrit trois aspects radiologiques du rachitisme rénal; il considère le type „duveteux” comme pathognomonique.

L'augmentation des glandes parathyroïdes qu'on interprète comme une lésion parathyroïdienne secondaire (Langmead et Orr, Vogt, Smyth et Goldman, Shelling et Remsen, Kluge) n'est pas toujours observée dans les cas avec des lésions osseuses, probablement due à l'autopsie incomplète ou au cours différent (Shelling et Remsen).

Dans le deuxième chapitre il s'agit du travail expérimental de Maddox, Von Balogh et Pappenheimer. Seuls Von Balogh et Pappenheimer ont pu obtenir un na-

nisme chez leurs animaux. Personne n'a tenu compte de l'importance du régime. P a p p e n h e i m e r a obtenu d'autres résultats en se servant d'un régime pauvre de calcium ou d'un manque de vitamine antirachitique, qui étaient responsables de ses résultats.

Dans le troisième chapitre nous avons donné une description étendue de nos expériences et nous en avons inscrit les résultats. Des albinorats ont obtenu un régime à 3% CaCO_3 selon P o l a k, régime, qui a produit chez ces rats une lésion rénale et de la lithiase rénale considérable. Nous avons en outre détruit le parenchym rénal par néphrectomie unilatérale ou diathermocoagulation. Non seulement le régime à benzoate de soude mais aussi le régime normal a fait disparaître la lithiase urinaire. On a pu noter une polydipsie et un défaut de développement chez les animaux, traités par un régime auquel on avait ajouté 3% CaCO_3 . Quelques rats néphrectomisés avec un défaut de développement n'ont pas montré une reprise nette de la croissance après le retour au régime normal. Cependant il ne s'agissait pas d'un nanisme rénal vrai. Le taux élevé du calcium et le taux diminué du phosphore du sang étaient en opposition avec ce qu'on trouve normalement chez ce syndrome. Une extension des expériences est nécessaire pour s'assurer que les résultats obtenus ne contredisent pas le syndrome du nanisme rénal qui se compose de tant de signes.

Du point de vue histo-pathologique on n'a observé aucune modification notable de l'hypophyse, des glandes parathyroïdes, des capsules surrénales, du fémur, des poumons, du foie, de la rate, du coeur et de l'aorte. Les lésions de l'appareil urinaire étaient semblables à celles qui ont été publiées par A r o n s et V a n d e r R i j s t.

L'étude radiologique du squelette n'a pas révélé de kystes ni d'autres aspects anormaux.

ZUSAMMENFASSUNG.

Im ersten Kapitel wird ausführlich das Krankheitsbild des renalen Zwergwuchses beschrieben, während eine erschöpfende Literatur ebenfalls zu finden ist.

Es handelt sich um eine Krankheit unbekannter Ursache, gekennzeichnet durch eine chronische Nierenerkrankung, eine auffällige Wachstumsstörung oder Zwergwuchs und Knochenveränderungen die der Rachitis sehr ähneln.

Auf die Aetiologie wird tief eingegangen. Mehrere Autoren (Hellendall, Arraga, Parsons, Barber, Fletcher, Jacob und Durand, Evans, usw.) ziehen eine intrauterine Ursache, entweder infektiös, oder toxisch, heran. Auch von einer familiären Belastung (Foerster, Barber, Fletcher, György, Ellis und Evans, Loeschke, Fanconi, Debré c.s. usw.) oder Missbildung (Welz) oder Minderwertigkeit der Nieren allein (Hamperl und Wallis) oder zusammen mit dem ganzen Organismus, wird gesprochen. Im letzten Falle wird hingewiesen auf verschiedene Missbildungen der Nieren, Harnwege (30% aller bekannten Fälle) (Ellis und Evans, Faxen, Smyth und Goldman, de Lange, Loeschke, Elliott, Kluge, Hamperl und Wallis, Cameron) und anderer Körperteile. Besonders von französischer (Debré c.s.) und auch von amerikanischer Seite (Chown und Lee) wird das diencephalohypophysäre Gebiet als Sitz der Ursache der Nierenerkrankung und des Zwergwuchses erwähnt.

Scharlach, Lues und andere Infektionskrankheiten spielen aetiologisch kaum eine Rolle.

In seltenen Fällen werden Nieren- oder Blasensteine gefunden. Zwischen diesen und der Krankheit gibt es keinen kausalen Zusammenhang. Pyelonephritis oder Hydronephrose wird nie oder selten dabei erwähnt.

Im Zusammenhang mit vergrößerten Epithelkörperchen (Langmead und Orr, Vogt, Smyth und Goldman, Shelling und Remsen, und Kluge) spielen diese Steine nur eine sekundäre Rolle.

Entweder die Nierenerkrankung mit ihrer Stoffwechselstörung oder die Minderwertigkeit des ganzen Körpers wird für den Zwergwuchs angeschuldigt.

Die Entwicklung des Knochensystems wird auch noch in anderer Weise gestört. Fast immer entstehen rachitis-ähnliche Ver-

änderungen. B a r b e r erwähnt die Identität mit Spätrachitis. P a r s o n s teilt die Knochenveränderungen nach den röntgenologischen Erscheinungen in drei Typen. Der sogenannte „wollige“ Typ soll pathognomonisch sein.

In letzterer Zeit werden bei Obduktion vergrößerte Epithelkörperchen gefunden, die nicht immer die Knochenveränderungen begleiten. Der ungleiche Verlauf der Krankheit wird dafür angeschuldigt. Vielleicht sind diese Organe sekundär hypertrophiert.

Im zweiten Kapitel werden die drei Autoren die sich mit dem experimentellen renalen Zwergwuchs beschäftigt haben, genannt: M a d d o x, V o n B a l o g h, und P a p p e n h e i m e r. Die zwei letzten konnten, im Gegensatz zu M a d d o x, einen Zwergwuchs erzielen. Keiner hatte die Fütterung in Betracht gezogen. Im Falle P a p p e n h e i m e r s spielten auch noch besondere Faktoren mit, den Tieren wurde zum Beispiel, eine Diät mit niedriger Kalkwerte und keine Vitamin D verabreicht.

Im dritten Kapitel wird die eigene Untersuchung genau beschrieben. Albinoratten wurde nach P o l a k (Inaug. Diss. Amsterdam, 1936) mit 3% CaCO_3 gefüttert, womit grosse Nierensteine und dabei Zerstörung der Nierensubstanz, leicht erzeugt werden konnten. Ausserdem wurde die Nierensubstanz mittels einseitiger Nephrektomie oder Koagulation reduziert.

Weitere Beobachtungen dieser Nierensteinbildung wurden gemacht. Nicht nur die sogenannte Benzoasnatricusdiät, sondern die normale Basisdiät liess die erzeugten Steine verschwinden. Polydipsie und in den meisten Fällen Wachstumshemmung wurde bei dieser steinbildenden Diät beobachtet. In einigen Fällen nephrektomierter Ratten mit Zwergwuchs konnte mit normaler Diät kein neuer Wachstumsschub erzielt werden. Kein renaler Zwergwuchs konnte aber erzielt werden. Die chemischen Blutbefunde: hypophosphataemie und hypercalcaemie boten keine Anhaltspunkte dafür. Weitere Untersuchungen sind unbedingt notwendig, will man die Sicherheit haben, dass die Ergebnisse der Tierproben den Symptomen des renalen Zwergwuchses nicht widersprechen.

Die pathologisch-anatomischen Befunde der Harnwege von A r o n s und V a n d e r R i j s t wurden bestätigt. Bei unserer Untersuchung der Hypophyse, Epithelkörperchen, Nebennieren, Femur, Lungen, Leber, Milz, Herz und Aorta wurden keine Veränderungen wahrgenommen. Ebenfalls konnte man röntgenologisch am Skelett keine Cysten oder andere Abweichungen entdecken.

GERAADPLEEGDE LITERATUUR.

- Abderhalden, Emil, und Hanslian, Rudolf, Beitrag zur Kenntnis der Zusammensetzung der Blasensteine von Bewohnern Kleinasien. Versuch, die Ursache ihrer Entstehung zu ergründen. Hoppe-Seyler's Zeitschr. für physiologische Chemie. Band 80, Heft 5, pag. 113-120, 1912.
- Albright, F., Baird, P. C., Cope, O., Bloomberg, E., Studies on the physiology of the parathyroid glands: IV. Renal complications of hyperparathyroidism. American Journ. of the Medical Sciences. Vol. 187, pag. 49-65, 1934.
- Allen, R. B., Bollman, J. L., Mann, F. C., Effect of resection of large fractions of renal substance. An experimental study. Archives of Pathology. Vol. 19, pag. 174-184, 1935.
- Apert, E., Les altérations osseuses dans les néphrites atrophiques infantiles, nanisme rénal, pseudo-rachitisme rénal. La Presse Méd. pag. 577-579, 9 Mei 1928.
- Nanisme rénal et gemellité. Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, pag. 232-235, 9 Febr. 1934.
- Apert, E., et Baillet, P., Néphrite atrophique de l'enfance avec arrêt de croissance et déformations osseuses (nanisme rénal). Archives de Méd. des Enfants. T. 35, pag. 259-270, Mei 1932.
- Apert, E., et Bréhier., Deux observations de nanisme rénal sans déformations osseuses. (Nanisme rénal fruste). Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris. T. 2, pag. 230-232, 19 Febr. 1934.
- Apert, E., Bréhier, et Ferroir., Nanisme rénal avec rachitisme tardif. Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris. T. 2, pag. 226-230, 9 Febr. 1934.
- Apert, E., et Peytavin., Arrêt de croissance et déformations osseuses par néphrite interstitielle. (Nanisme rénal). Bull. de la Société de Pédiatrie, T. 27, 307-314, 1929.
- Aron, H., Untersuchungen über die Beeinflussung des Wachstums durch die Ernährung. Berl. Klin. Wochenschr. Jaarg. 51, pag. 972-977, 25 Mei 1914.
- Ueber Wachstumsstörungen im Kindesalter. Jahrbuch für Kinderheilkunde. 87, der dritten Folge 37. Band, pag. 273-318 en 380-422, 1918.
- Aronade, O., Ueber chronische Nephritis im Kindesalter. Jahrb. für Kinderheilk. 69, der dritten Folge 19. Band, pag. 652-664, 1909.
- Arons, Ph., Van der Rijst, M. P. J., Veranderingen en steenvorming in de urinewegen van albinoratten op enkele, voornamelijk calcium rijke, diëten. Ned. Tijdschr. voor Geneesk. Jaarg. 80, pag. 5652-5659, 1936.
- Arraga, Antonio., Néphrite interstitielle chez un enfant manifestée dès la naissance, mort à neuf ans. Arch. de Méd. d. Enfants. T. 7, pag. 285-290, 1904.
- Asdell, S. A., Crowell, Mary F., The effect of retarded growth upon the sexual development of rats. Journ. of nutrition. Vol. 10, pag. 13-24, 1935.
- Ashby, Henry., A case of nephritis in a newly born infant. Rep. Soc. for the Study of Disease in Children. Vol. 1, pag. 129-132, 1900-1901.
- Ashcroft, G. V., Renal rickets. The Journ. o. Bone a. Joint Surgery. Vol. 8, pag. 279, 1926. Niet verkrijgbaar.

- Babès, V., La néphrite hypogénétique. *La Semaine Méd.* pag. 63-64, 8 Febr. 1905.
- Baker, George B., Renal rickets. *Amer. Journ. of Diseases of Children.* Vol. 46, pag. 219, 1933.
- Balogh von, Pastinszky, St., und Röckel, E., Ueber experimentellen „renalen Zwergwuchs“. *Verhandl. d. deutschen Patholog. Gesellschaft. 28ste Tagung in Giessen, 28-30 Maart 1935. Centralbl. f. allgemeine Pathologie u. Patholog. Anatomie. Ergänzungsheft zum 63. Bande.* pag. 240-244. 1935.
- Barber, Hugh., Chronic interstitial nephritis in children, a brother and sister affected. *Brit. Med. Journ.* Vol. 2, pag. 1204-1205, 8 Nov. 1913.
- A case of interstitial nephritis with infantilism. *Lancet.* Vol. 1, pag. 142-143, 26 Jan. 1918.
- The bone deformities of renal dwarfism. *Lancet.* Vol. 1, pag. 18-19, 3 Jan. 1920.
- Renal dwarfism. *The Quarterly Journ. of Med.* Vol. 14, pag. 205-213, April 1921.
- Two cases of adolescent knock-knee. I. A typical renal dwarfism. II. Late rickets without obvious cause. *Guy's Hosp. Reports.* Vol. 72, pag. 62-67, 1922.
- The urea concentration test. *Guy's Hosp. Reports.* Vol. 72, pag. 423-429, 1922.
- Renal dwarfism. A study of the course of the disease from seventeen cases. *Guy's Hosp. Reports.* Vol. 76, pag. 307-313, Juli 1926.
- A renal dwarf. *Guy's Hosp. Reports.* Vol. 83, pag. 220-227, April 1933.
- Barlow, W. H., Notes and remarks upon a case of granular contracted kidney (cirrhosis of the kidney) in a child of five years and eleven months. *Lancet.* Vol. 2, pag. 151-153, en 190-193, 1874.
- Barr, D. P., Pathological calcification. *Physiological Reviews.* Vol. 12, pag. 593-624, Oct. 1932.
- Bauer, K. H., Ueber angeborene chirurgische Erkrankungen und Missbildungen im Lichte erbbiologischer Betrachtungsweise. *Monatsschr. für Kinderheilk.* Band 61, pag. 124-151, 1935.
- Bennett, T. Izod., The clinical manifestations of hypocalcaemia in renal failure. *Lancet.* Part 2, pag. 694-698, 23 Sept. 1933.
- Berg, van den, W., Over ostitis fibrosa generalisata. *Diss. Leiden* 1935.
- Bergstrand, Hilding., Ostitis fibrosa generalisata Recklinghausen mit pluriglandulärer Affektion der innersekretorischen Drüsen und röntgenologisch nachweisbarem Parathyreoidea-tumor. *Acta Medica Scandinavica.* Vol. 76, fasc. 1-2, pag. 128-152, 1931.
- Bernhard, Ueber Schrumpfnieren im Kindesalter. *Deutsch. Med. Wochenschr.* Jahrg. 23, pag. 340-342, 27 Mei 1897.
- Beumer, H. und Wepler, W., Ueber die Cystinkrankheit der ersten Lebenszeit. *Klin. Wochenschr.* Jahrg. 16, pag. 8-10, 2 Jan. 1937.
- Blum, Léon, Delaville, Maurice et van Caulaert., Sur la pathogénie du rachitisme. *La Presse Méd.* pag. 801-802, 17 Juni 1925.
- Bolliger, Adolph, Earlam, M. S. S., Experimental renal disease produced by X rays. Production and functional study of a standardized lesion. *The Medical Journ. of Australia.* pag. 340-355. 15 Maart 1930.

- Bolliger, Adolph, Laidley, J. W. S., Experimental renal disease produced by X rays: Histological changes in the kidney exposed to a measured amount of unfiltered rays of medium wave length. The Medical Journ. of Australia. pag. 136-147, 1 Febr. 1930.
- Borst, J. G. G., De bepaling van de nierfunctie. De ziekten van de nieren en hare afvoerwegen. Aanwinsten op diagnostisch en therapeutisch gebied. 1934.
- Boyd, Gladys., Nephritis in children. Amer. Journ. of Diseases of Children. Vol. 23, pag. 375-391, Mei 1922.
- Boyd, Gladys L., Courtney, Angelia M. and MacLachlan, Ida, F., Metabolism of salts in nephritis. I. Calcium and phosphorus. Amer. Journ. of Diseases of Children. Vol. 32, pag. 29-39, Juli 1926.
- Bradford, J. Rose., The results following partial nephrectomy and the influence of the kidney on metabolism. The Journ. of Physiology. Vol. 23, pag. 415-496, 1899.
- Brailsford, J. F., Slipping of the epiphysis of the head of the femur: its relation to renal rickets. Lancet. Vol. 1, pag. 16-19, 7 Jan. 1933.
- Brock, Joachim., Untersuchungen zur Frage der Hyper- und Transmineralisation beim wachsenden Organismus. Zeitschr. für Kinderheilk. Vol. 44, pag. 163-189, 1927.
- Brockman, E. P., Some observations on the bone changes in renal rickets. The Brit. Journ. of Surgery. Vol. 14, pag. 634-645, April 1926-27.
- Bryant, J. H. and White, W., Hale, A case of calcification of the arteries and obliterative endarteritis, associated with hydronephrosis, in a child aged six months. Guy's Hospital Reports. Vol. 55, pag. 17-28, 1901.
- Cameron, H. C., Case of osteomalacia and infantilism with horseshoe kidney and interstitial nephritis. Proceedings o.t. Royal Society of Medicine, Sect. Study o. Dis. o. Childr. Vol. 11, pag. 22, 1917-18.
- Case of osteomalacia and infantilism with renal deficiency. Proc. o.t. Royal Society of Medicine. Vol. 11, pag. 23-25, 1917-18. Brit. Journ. of Children's Diseases. Vol. 15, pag. 44, 1918.
- Discussion on a case presented by A. Moncrieff. Proc. o.t. Royal Soc. o. Med. Vol. 18, pag. 70, 1925.
- Capon, Norman B., Renal rickets with calcification in the kidneys. Proc. of the Royal Society of Medicine. Vol. 27, pag. 408-410, 24 November 1933.
- Carter, A. H., A case of acute diabetes insipidus with fatal coma. Lancet. Vol. 2, pag. 588-589, 1904.
- Chanutin, A. and Ferris, E. B. Jr., Experimental renal insufficiency produced by partial nephrectomy. Archives of internal Medicine, Vol. 49, pag. 767-787, 1932.
- Chown, B., and Lee, Margaret., Renal rickets and dwarfism as a pituitary disease. Amer. Journ. of Diseases of Children. Vol. 53, pag. 117-127, 1937.
- Clarke, Miriam F., and Smith A. H., The effect on the albino rat of a diet inadequate in mineral salts: ability to recover body proportions after a period of suppressed growth. Amer. Journ. of Physiology. Vol. 105, pag. 20-21, 1933.
- Clarke, Miriam F., and Smith, Arthur H., Effects of a diet poor in salts upon the growth and composition of the incisors of the rat. Amer. Journ. of Physiology. Vol. 112, pag. 286-293, 1935.

- Clément, Robert., La fragilité osseuse. La Presse Méd. Pag. 773-776, 22 Mei 1937.
- Cockayne, E. A., Renal infantilism. Proc. of the Royal Society of Medicine, Sect. Study Dis. Childr. Vol. 21, pag. 1250-1251, 1928.
- Cockayne, E. A. and Lander, F. P. Lee., Rickets following on attack of acute nephritis. Archives of Disease in Childhood. Vol. 7, pag. 321-326, Dec. 1932.
- Collins, A. N., Urinary lithiasis in infancy. Amer. Journ. of Dis. of Children. Vol. 6, pag. 245-263, Oct. 1913.
- Comby, J., Revue générale. Infantilisme rénal. Archives de Médecine des Enfants. T. 26, pag. 131-137, 1913.
- Coryn, G., Etude de l'influence des glandes endocrines sur le squelette. Les parathyroïdes. Archives internationales de Médecine expérimentale. Vol. 11, fasc. 1., pag. 222-290, Febr. 1936.
- Counsellor, Virgil S., and Priestly, James T., The present conception of renal lithiasis. The Journ. of the Amer. Med. Assoc. Vol. 104, pag. 1309-1314, 1935.
- Cummings, Robert E., Renal rickets. Amer. Journ. of Diseases of Children. Vol. 47, pag. 709-710, 1934.
- Davis-Colley, N., Bones and kidneys from a case of osteomalacia in a girl aged 13. Transactions of the Pathological Society of London. Vol. 35, pag. 285-297, 1883-84.
- Debré, Robert, Marie, J., Cléret, F., et Messimy, R., Rachitisme tardif coexistant avec une néphrite chronique et une glycosurie. Archives de Médecine des Enfants. T. 37, pag. 597-606, Oct. 1934.
- Debré, Robert, Marie, J., Dayras, J., et Bernard, J., Rachitisme tardif avec nanisme et néphrite chronique. Bull. de la Société de Pédiatrie de Paris. T. 33, pag. 69-85, 1935.
- Debré, Robert, Marie, J., et Jammet, M. L., La néphrite chronique atrophique de l'enfance avec arrêt de croissance et déformations osseuses (nanisme rénal) et les syndromes connexes. La Presse Méd. Pag. 913-917, 19 Juni 1937.
- Essai de pathogénie et de physiologie pathologique du nanisme rénal et des syndromes connexes. La Presse Méd. pag. 972-974, 30 Juni 1937.
- Debré, Robert, Nachmansohn, D., Marie, Julien et Bidou, S., Nanisme rénal. Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux. 22 Jan. 1937. Verslag in La Presse Méd. 16 Jan. 1937.
- De Toni, G., Remarks on the relations between renal rickets (renal dwarfism) and renal diabetes. Acta Paediatrica. Vol. 16, pag. 479-484, 1933.
- De Wesselow, O. L. V., On the phosphorus and calcium of the blood in renal disease. The Quarterly Journ. of Med. Vol. 16, pag. 341-362, Juli 1923.
- Donaldson, Henry H., The Rat. Data and reference tables for the albino rat and the norway rat. Memoirs of the Wistar Institute of Anatomy and Biology. Philadelphia 470 pag. 1924.
- Duken, J., Beitrag zur Kenntnis der malacischen Erkrankungen des kindlichen Skelettsystems, Spätrachitis, Tetanie und chronische Schrumpfnieren. Zeitschr. für Kinderheilk. Vol. 46, pag. 137-155, 1928.
- Du Toit, P. J., and Malan, A. J., Phosphorus and calcium deficiency diseases as two aetiologically distinct entities. Nature. Vol. 140, pag. 153-154, 24 Juli 1937.

- Earlam, M. S. S., and Bolliger, Adolph., Experimental renal disease produced by X rays: late results of irradiation. *The Med. Journ. of Australia*. Pag. 826-829, 11 Juni 1932.
- Elliott, Arthur R., Renal rickets. *The Journ. of the Amer. Med. Assoc.* Pag. 724-725, 11 Maart 1933.
- Ellis, V. H., Renal rickets following acquired nephritis. *Archives of Disease in Childhood*. Vol. 8, pag. 73-74, Febr. 1933.
- Ellis, R. W. B., Renal dwarfism associated with valvular obstruction of the posterior urethra. *Lancet*. Vol. 1, pag. 142-144, 19 Jan. 1935.
- Renal dwarfism associated with calcinosis of kidneys. *Proc. of the Royal Soc. of Medicine. Sect. for the Study of Dis. in Childr.* Vol. 28, pag. 1328-1330, Mei 1935.
- Ellis, Arthur, and Evans, Horace., Renal dwarfism. A report of 20 cases with special reference to its association with certain dilatation of the urinary tract. *The Quarterly Journ. of Medicine*. Vol. 26, pag. 231-254, April 1933.
- Eppright, Ercel S., and Smith, Arthur H., Influence of the inorganic salts in the diet on the composition of the ash of certain tissues of the rat. *Journ. of the biolog. Chemistry*. Vol. 118, pag. 679-692, 1937.
- Evans, Geoffrey., Arteriosclerosis in children. *The Quarterly Journal of Medicine*. Vol. 16, pag. 33-44, Oct. 1922.
- Case of chronic nephritis simulating diabetes insipidus in a child. *Proc. of the Royal Society of Medicine*. Vol. 17 (I-II), pag. 13-14, 1923-24.
- Fairbank, H. A. T., Deformities associated with chronic nephritis. *Proc. o. t. Roy. Soc. o. Medicine. Sect. o. Orthopaedics*, pag. 21-24, 28-30, 1921.
- Fanconi, G., Der nephrotisch-glykosurische Zwergwuchs mit hypophosphataemischer Rachitis. *Deutsch. Med. Wochenschr.* Pag. 1169-1171, 1936.
- Der Herter'sche Infantilismus. *Maandschr. voor Kindergen*. Jaarg. 7, no. 4, pag. 135-156, Jan. 1938.
- Faxén, Nils., Un cas de rachitisme rénal. *Acta Paediatrica*. Vol. 12, pag. 302-315, 18 Maart 1932.
- Feiling, A. and Holyoak, W. L., Case of renal dwarfism with optic atrophy. *Proc. of the Royal Society of Medicine. Clin. Section*. Vol. 15, pag. 1, 1921-22.
- Filatoff, N., und Rachmaninoff, J., Ein Fall von primärer Nierenschrumpfung und atherom. Degeneration der Arterien bei einem 12 jährigen Knaben. *Medic. Obosren.* Juni 1882. Pag. 911. Referaat in *Jahrb. f. Kinderheilk.* Band 20, pag. 209, 1883.
- Finkeldey, W., Renaler Zwergwuchs. *Verhandlungen der deutschen Pathologischen Gesellschaft. 25ste Tagung. Centralblatt für allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie.* Band 48, pag. 319-323, 1930.
- Fletcher, H. Morley., Case of infantilism with polyuria and chronic renal disease. *Proc. of the Royal Society of Medicine. Section for the Study of Disease in Children*. Vol. 4, part I, pag. 95, 1911.
- Case of renal infantilism. *Proc. of the Royal Society of Medicine. Section of Study of Disease in Children*. Vol. 13, (I-II), pag. 118-123, 1919-20.
- Flu, P. C., *Leerboek der parasitaire ziekten en der hygiëne. Deel III. Hygiëne.* Pag. 324 e.v. 1921.

- Förster, R., Ueber Schrumpfnieren im Kindesalter. Jahrbuch für Kinderheilk. Band. 26, pag. 38-43, 1887.
- Foubert, Pierre., Le nanisme rénal. Thèse de Paris 1927.
- Freudenberg, E., Rachitis und Spasmophilie. Monatsschrift für Kinderheilk. Band 65, pag. 45-70, 22 Jan. 1936.
- Freudenberg, E., und György, P., Die pathogenetischen Beziehungen zwischen Tetanie und Rachitis. München. Med. Wochenschr. Jahrg. 69, pag. 422-423, 1922.
- Ueber den gegenwärtigen Stand des Problems der Säuglingstetanie. Zeitschr. für Kinderheilk. Band 44, pag. 128-140, 1927.
- Frölich, T., To tilfælde af hereditær, familiaer, kongenital nefrit. Norsk. mag. f. laegevidensk. Band 5, pag. 905, 1904. Referaat Jahrb. f. Kinderheilk. Band 64, pag. 244, 1906.
- Fromme, Albert, Die Spätrachitis, die spätrachitische Genese sämtlicher Wachstums-Deformitäten und die Kriegoosteomalacie. Ergebn. der Chir. und Orthopädie. Band 15, pag. 1-203, 1922.
- Fujimaki, Yoshitomo., Formation of urinary and bile duct calculi in animals fed on experimental rations. The Japan Medical World. Vol. 6, pag. 29 e.v. 1926.
- Gatto, Ignazio., Ricerche e considerazione sopra un caso di infantilismo renale. La Pediatria. Pag. 169, 15 Febr. 1932. Niet in Nederland verkrijgbaar. Referaat in Arch. de Médecine des Enfants. T. 37, pag. 687, 1934.
- Glaser, F., Ueber juvenile primäre Schrumpfnieren. Jahrbuch für Kinderheilk. 87, der dritten Folge 37. Band, pag. 95-108, 1918.
- Goadby, H. K., and Stacey, R. S., On the action of parathormone. II. Biochemical Journal. London. Vol. 30, pag. 269-272, 1936.
- Goodhart, J. F., Acute and chronic Bright's disease. Cyclopedia Dis. Child. (Keating). Vol. 3, pag. 556, 1872. Geciteerd door Mitchell: Nephrosclerosis etc. Amer. J. o. Dis. o. Children. Vol. 40, pag. 101 e.v., 1930.
- Gorter, E., Kindergeneeskunde. Tweede deel. Pag. 171 e.v. 1930.
- Greene, C. H., Chronic diffuse nephritis in children. Amer. Journ. of Diseases of Children. Vol. 23, pag. 183-209, Maart 1922.
- Bilateral hypoplastic cystic kidneys. Amer. Journ. of Diseases of Children. Vol. 24, pag. 1-19, Juli 1922.
- Greenwald, I., The effect of the administration of calcium salts and of sodium phosphate upon the calcium and phosphorus metabolism of thyroparathyroidectomized dogs, with a consideration of the nature of the calcium compounds of blood and their relation to the pathogenesis of tetany. The Journ. o. t. Biological Chemistry. Vol. 67, pag. 1-28, 1926.
- Groen, J., Voorwaardelijke deficiëntie als oorzaak van ziekten. Nederl. Tijdschr. voor Geneesk. Pag. 2505-2521, 25 Mei 1935.
- Gruber, Georg. B., Missbildungen der Harnorgane. Die Morphologie der Missbildungen des Menschen und der Tiere. Begründet von Schwalbe. III. Teil, XII. Lieferung, 3. Abteilung. Pag. 157-373, 1927.
- Gull, W. W., and Sutton, H. G., On the pathology of the morbid state commonly called chronic Bright's disease with contracted kidney. Med. Chir. Tr. Vol. 55, pag. 273, 1872. Geciteerd door Mitchell: nephrosclerosis. Amer. J. o. Dis. o. Childr. 1930.

- Guthrie, Katherine J., A study of the pathology of nephritis in infancy and childhood. The Journal of pathology and bacteriology. Vol. 42, pag. 565-586, 1936.
- Guthrie, L., Chronic interstitial nephritis. Lancet. Vol. 1, pag. 585-588, 27 Febr. 1897 en pag. 728-732, 13 Maart 1897.
- Guthrie, Leonard., A case of chronic interstitial nephritis in a girl aged seven years. Reports of the Society for the study of disease in children. Vol. 1, pag. 69-87, Maart 1901.
- György, P., Ueber renale Rachitis und renalen Zwergwuchs. Jahrbuch für Kinderheilk. Band 120, pag. 266-291, Juli 1928.
- Hager, B. H., and Magath, Th. B., The formation of vesical calculi. The Journ. of the Amer. Med. Assoc. Vol. 90, pag. 266-272, 28 Jan. 1928.
- Halbertsma, Tj., Over refractaire rachitis. Maandschrift voor Kinder-geneesk. Jaarg. 4, pag. 267-279, April 1935.
- Hamilton, Bengt, and Schwartz, Charles., Rôle of acidosis and alkalosis in the aetiology of rickets. Amer. Journ. of Diseases of Children. Vol. 46, pag. 669-670, 1933.
- Rickets and hyperparathyroidism. Amer. Journ. of Diseases of Children. Vol. 46, pag. 775-785, 1933.
- Hamperl, H. und Wallis, K., Ueber „renale Rachitis“ und „renalen Zwergwuchs“. Virchow's Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie. Band 288, pag. 119-145, 1933.
- Über renalen Zwergwuchs ohne und mit (renal) Rachitis. Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde. Band 45, Pag. 589-642, 1933.
- Heeres, P. A., en Koster, L., „Renale dwerggroei“. Nederl. Tijdschr. voor Geneesk. Jaarg. 77, pag. 3016-3023, 1 Juli 1933.
- Hellendall, H., Hereditäre Schrumpfnieren im frühen Kindesalter. Archiv für Kinderheilk. Band 22, pag. 61-74, 1897.
- Hertz, Wilhelm., Ueber renalen Zwergwuchs. Zeitschr. für Kinderheilk. Band 48, pag. 561-570, 1929.
- Hesse, Erich, und Barndt, Charlotte., Kalkresorption und Kalkretention bei verschiedener Ernährung. Klin. Wochenschr. Jaarg. 14, pag. 1607-1609, 1935.
- Heubner, O., Ueber chronische Nephrose im Kindesalter. Jahrbuch für Kinderheilk. 77, der dritten Folge 27 Band, pag. 1-20, 1913.
- Higgins, C. C., Production and solution of urinary calculi. The Journ. of the Amer. Med. Assoc. Vol. 104, pag. 1296-1299, 1935.
- Hoeven, van der, Joh.^a Th., Renale „rachitis“. Maandschrift voor Kinder-geneesk. Jaarg. 4, pag. 333-341, Mei 1935.
- Hoornstra, Christine G., Renale diabetes. Maandschr. voor Kinder-geneesk. Jaarg. 7, pag. 440-449, Aug. 1938.
- Hopkins, F. Gowland., Feeding experiments illustrating the importance of accessory factors in normal dietaries. The Journ. of Physiology. Vol. 44, pag. 425-460, 1912.
- Hummel, Katharine Pattee, and Barnes, Leroy L., Calcification of the aorta, heart and kidneys of the albino rat. The Amer. Journ. of pathology. Vol. 14, pag. 121-124, 1938.
- Hunner, G. L., Ureteral stricture. The Journ. of the Amer. Med. Assoc. Vol. 82, pag. 509-516, 16 Febr. 1924.
- Hunner, Guy L., Ureteral stricture and chronic pyelitis in children. The Amer. Journ. of Diseases of Children. Vol. 34, pag. 603-623, 1927.

- Hunt, F. C., Renal infantilism. Report of a case and a review of the literature. *Amer. Journ. of Diseases of Children*. Vol. 34, pag. 234-248, Aug. 1927.
- Hurst, A. F., and Gaymer-Jones, J., A case of megalo-ureter due to achalasia of the uretero-vesical sphincter. *Guy's Hosp. Reports*. London. Vol. 80, pag. 334-342, 1930.
- Hutinel, V., et Harvier, P., Dystrophie ostéo-musculaire avec nanisme (rachitisme tardif, amyotrophie et impotence musculaire, obésité et retard des formations génitales). *Arch. de Méd. des Enfants*. T. 15, pag. 401-424, 1912.
- Hutinel, V., Les néphrites dans la syphilis héréditaire infantile. *Archives de Médecine des Enfants*. T. 25, pag. 641-670, Oct. 1922.
- Jacob, P., et Durand, Néphrite chronique azotémique de l'adolescence et de l'enfance avec infantilisme. L'infantilisme rénal. *Gazette des Hôpitaux*. T. 94, pag. 709-712, Juni 1921.
- Jacobs, Carl, Ueber Granularatrophie der Nieren im Kindesalter. Berlin. *Klin. Wochenschr.* Jaarg. 50, pag. 2418-2421, 29 Dec. 1913.
- Jammet, M. L., Le syndrome de nanisme rénal. Thèse de Paris. 1936.
- Jansen, B. C. P., Nieuwere onderzoekingen over het vitamine vraagstuk. *Geneesk. Tijdschr. voor Ned.-Indië*. Pag. 167-172, 19 Jan. 1937.
- Jarrett, W. A., Peters, H. L., and Pappenheimer, A. M., Parathyroid enlargement in rats following experimental reduction of kidney substance. *Proceedings Society of Experimental Biology and Medicine*. Vol. 32, pag. 1211-1215, 1935.
- Jean, B. C., Blanchard, Evelyn, and Zentmire, Zelma., Dark adaptation and vitamin A. *Journ. of the Amer. Med. Assoc.* Vol. 108, pag. 451-458, 6 Febr. 1937.
- Johannsen, Blaassteen; verslag van den geneeskundigen kring van Tapanoeli. *Geneesk. Tijdschr. voor Ned.-Indië*. Pag. 2245-2246, 1936.
- Karelitz, S., and Kolomozeff, H., Renal dwarfism and rickets. *Amer. Journ. of Dis. of Children*. Vol. 44, pag. 542-555, 1932.
- Karshner, Rolla G., Rickets occurring late in chronic interstitial nephritis. *Amer. Journ. of Roentgenology and Radium Therapy*. Vol. 18, pag. 442-450, Nov. 1927.
- Kay, H. D., Phosphatase in growth and disease of bone. *Physiological reviews*. Vol. 12, pag. 384-422, Juli 1932.
- Kendall, G. M., Case for diagnosis? Renal dwarfism. *Brit. Journ. of Children's Diseases*. Vol. 20, pag. 98-99, 1923.
- Keyser, Linwood D., Recurrent urolithiasis: etiologic factors and clinical management. *The Journ. of the Amer. Med. Assoc.* Vol. 104, pag. 1299-1305, 1935.
- Klercker, K. O., und Odin, M., Zur Frage der Genese der sogenannten Phosphattetanie. *Acta Paediatrica*. Vol. 5, pag. 79-102, 1925-1926.
- Kluge, Ernst, Neue Beiträge zur Kenntnis des renalen Zwergwuchses und der renalen Rachitis. *Virchow's Archiv für Pathologische Anatomie und Physiologie*. Band 298, pag. 406-429, 1937.
- Kojima, Masaharu, Studies on the endocrine glands: Paper I: The relations between the pancreas and thyroid and parathyroid glands. Paper II: The relations of the pituitary body with the thyroid and parathyroid and certain other endocrine organs in the rat. Paper III: The effects on the thyroid and parathyroid of the rat of administering thyroid extract and certain other autacoids and salts. Paper IV:

- The effects in the dog upon the remainder of the thyroid and parathyroid of partial removal of those organs. Paper V: Effects upon metabolism of castration, of thyroidectomy, of parathyroidectomy, and of thyroid and parathyroid feeding. The Quarterly Journ. of Experimental Physiology. Vol. 11, pag. 255-380, 1917.
- Ladd, W. S., Growth in children with diabetes mellitus. Amer. Journ. of Diseases of Children. Vol. 32, pag. 812-838, 1926.
- Lancereaux, Dictionn. encyclopédie des Sciences Médicales. Art. Rein. pag. 210. Cecit. door Jammets: Thèse de Paris. 1936.
- Lange, de, C., Pseudo-diabetes insipidus. Nederl. Tijdschr. voor Geneesk. Jaarg. 77, pag. 4652-4658, 14 Oct. 1933.
- Langen, de, C. D., Over steenvorming en voeding. Mededeelingen van den Dienst der Volksgezondheid in Ned.-Indië. Jaarg. 18, pag. 223 e.v., 1929.
- Langen, de, C. D., en Lichtenstein, A., Blaassteen. Leerboek der tropische Geneeskunde. Pag. 625 e.v. 1933.
- Langmead, F. S., and Orr, J. W., Renal rickets associated with parathyroid hyperplasia. Archives of Disease in Childhood. Vol. 8, pag. 265-278, Aug. 1933.
- Lathrop, Frederic W., Renal dwarfism. Archives of Internal Medicine. Vol. 38, pag. 612-622, 15 Nov. 1926.
- Leersum, van, E. C., Vitamine A en urolithiasis. Nederl. Tijdschr. voor Geneesk. Jaarg. 71, pag. 3370 e.v., 25 Juni 1927.
- Vitamine A deficiency and urolithiasis. The Journ. of biological chemistry. Vol. 76, pag. 137 e.v., 1928. Vol. 79, pag. 461, 1928.
- Eieren van trichosomoides als kernen van experimenteele blaassteen. Nederl. Tijdschr. voor Geneesk. Jaarg. 74, pag. 5459, 8 Nov. 1930.
- Lereboullet, P., Lelong, M., et Bernard, J., Nanisme rénal avec polyurie. La presse Médicale. 3 Sept. 1938.
- Lesné, E. et Dreyfus-Sée, G., Rachitisme. Traité de Médecine des Enfants. T. 1, pag. 527 e.v., 1934.
- Lièvre, J. A., L'ostéose parathyroïdienne et les ostéopathies chroniques. Paris. Masson et Cie. 1932.
- Lightwood, Reginald, Renal rickets. Proc. o. t. Royal Soc. o. Medicine. Sect. f. t. Study of Dis. in Children. Vol. 25 (1), pag. 418-420, 1931-32.
- A case of dwarfism and calcinosis, associated with widespread arterial degeneration. Arch. of Dis. in Childhood. Vol. 7, pag. 193-208, Aug. 1932.
- Specimens and clinical history of a case of renal aplasia with cortical adrenal hyperplasia. Proc. of the Royal Society of Medicine. Clin. Section. Vol. 27, pag. 400-401, 8 Dec. 1933.
- Lignac, G. O. E., Nierafwijkingen, gebrekkige groei, rhachitis en stoornis der cystine stofwisseling. Nederl. Tijdschr. voor Geneesk. Pag. 1792-1797, 24 April 1937.
- Linder, G. L., and Vadas, D. G. M., Calcium and phosphorus metabolism in late rickets. The Lancet. Vol. 221, Vol. II for 1931, pag. 1124-1126, 1931.
- Loeb, Jacques, The origin of the conception of physiologically balanced salt solutions. The Journ. of biological Chemistry. Vol. 34, pag 503-504, 1918.
- Loeschke, A., Beiträge zur Pathogenese des renalen Zwergwuchses. Jahrbuch für Kinderheilk. Band 93, pag. 11-35, Juli 1934.

- Lucas, R. Clement, On a form of late rickets associated with albuminuria, rickets of adolescents. *Lancet*, Vol. 1, pag. 993-994, 9 Juni 1883.
- Luce, Ethel M., The size of the parathyroids of rats, and the effect of a diet deficiency of calcium. *The Journ. of Pathology and Bacteriology*. Vol. 26, pag. 200-206, 1923.
- Mac Callum, W. G., Tumor of the parathyroid gland. *Bull. Johns Hopkins Hospital*. Vol. 16, pag. 87-89, 1905.
- Mac Carrison, Robert, Some surgical aspects of faulty nutrition. *The British Med. Journ.* Vol. 1, pag. 966, 1931. *The Lancet*, Vol. 1, pag. 1151, 1931.
- The causation of stone in India. *The Brit. Med. Journ.* Vol. 1, pag. 1009, 1931. *The Lancet*, Vol. 1, pag. 1413, 1931.
- Mac Cay, C. M., Crowell, Mary F., and Maynard, L. A., The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size. *The Journ. of Nutrition*. Vol. 10, pag. 63-79, 1935.
- Mac Collum, E. V., Simmonds, Nina, Shipley, P. G., and Park, E. A., Studies on experimental rickets. VI. The effects on growing rats of diets deficient in calcium. *Amer. Journ. of Hygiene*. Vol. 1, pag. 492-525, Juli 1921.
- Maddox, Kempson, Renal Dwarfism. *Med. Journ. of Australia*. Vol. 1, pag. 487-506, 9 April 1932.
- Magnus, H. A., and Scott, R. Bodley, Chronic renal destruction and parathyroid hyperplasia. *The Journ. of Pathology and Bacteriology*. Vol. 42, pag. 665-672, 1936.
- Mandl, F., und Ubelhör, R., Parathormon-Ostitis fibrosa-Nierenstein (Experimentelle Studie). *Zentralblatt für Chirurgie*. Band 60, pag. 68-70, 14 Jan. 1933.
- Marriott, W. Mc Kim, and Howland, John, Phosphate retention as a factor in the production of acidosis in nephritis. *The Archives of Internal Medicine*. Vol. 18, pag. 708-711, 1916.
- Mathé, C. P., The present-day management of stone in the kidney. *The Journ. of the Amer. Med. Assoc.* Vol. 96, pag. 657-664, 28 Febr. 1931.
- Mazzeo, A., Nanismo rachitico e rene cistico. *La Pediatria*. Pag. 141, 15 Febr. 1930. Referaat in *Arch. d. Méd. des Enfants*. T. 35, 1932.
- Meier, Rolf, und Thoenes, E., Renale Rachitis. *Zeitschr. für Klin. Medizin*. Band 127, pag. 149-159, 1935.
- Mendel, Lafayette B., and Hubbell, Rebecca B., The relation of the rate of growth to diet. *The Journal of Nutrition*. Vol. 10, pag. 557-563, 1935.
- Miller, Reginald, Chronic interstitial nephritis with infantilism. *Proc. of the Royal Society of Medicine. Section Study Dis. Childr.* Vol. 5, deel 1, pag. 38-42, 1911.
- Miller, Reginald, and Parsons, Leonard, Renal infantilism. *The British Journal of Children's Diseases*. Vol. 9, pag. 289-304, Juli 1912.
- Milligan, W. A., A case of chronic interstitial nephritis in a boy aged seven years. *Reports of the Society for the Study of Disease in Children*. Vol. 2, pag. 99-105, 1901-02.
- Mislowitzer, Ernst, Die Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration von Flüssigkeiten. *Verlag Springer, Berlin*. 1928.

- Mitchell, A. Graeme, Nephrosclerosis (chronic interstitial nephritis) in childhood with special reference to renal rickets. *Amer. Journ. of Diseases of Children*. Vol. 40, pag. 101-145, en 345-388, 1930.
- Moncrieff, A., and Thursfield, A case of renal infantilism. *Proc. of the Royal Society of Medicine. Section for the Study of Dis. in Children*. pag. 70, Febr. 1925.
- Naish, A. E., Infantilism with chronic interstitial nephritis. *Brit. Journ. of Children's Diseases*. Vol. 9, pag. 337-343, Aug. 1912.
- Nettleship, E., Observations on renal retinitis. *The Royal London Ophthalmic Hospital Reports*. Vol. 15, pag. 320-345, Oct. 1903.
- On renal retinitis in young subjects and on the relative frequency of juvenile interstitial nephritis in the two sexes. *Royal London Ophthalmic Hospital Reports*. Vol. 16, pag. 1-10, Juni 1904.
- Nobécourt, P., et Martin, René, Néphrite chronique, hypotrophie staturale et syphilis congénitale. *Bull. de la Soc. de Pédiatrie de Paris*. T. 27, pag. 169-174, 1929.
- Nobécourt, P., et Kaplan, M., Croissance et troubles de la croissance. Hypotrophies staturales et nanisme. *Traité de Médecine des Enfants*. T. 1, pag. 1-115, 1934.
- Nye, L. J. Jarvis., Saturnine renal dwarfism. *The Med. Journ. of Australia*. Pag. 813-815, 26 Dec. 1931.
- Ogilvie, W. H., Case of renal dwarfism. *Proc. of the Royal Society of Medicine, Section Orthopedics*. Vol. 16, pag. 51, 1922-23.
- Oppenheimer, Gordon D., and Pollack, Herbert, Attempted solution of renal calculi by dietetic measures. *The Journ. of the Amer. Med. Assoc.* Vol. 108, pag. 349-352, 1937.
- Osborne, Thomas B., and Mendel, Lafayette B., Feeding experiments with isolated food-substances. *Carnegie Institution of Washington. Publication 156, Part I en II*, 1911.
- Ein Stoffwechselkäfig und Fütterungsvorrichtungen für Ratten. *Zeitschr. für biologische Technik und Methodik*. Band 12, pag. 313-318, 1912.
- unter Mitwirkung von Ferry, Edna L., Beobachtungen über Wachstum bei Fütterungsversuchen mit isolierten Nahrungs-substanzen. *Zeitschr. für Physiologische Chemie*. Band 80, pag. 307, 1912.
- with cooperation of Edna L. Ferry and A. J. Wakeman., The relation of growth to the chemical constituents of the diet. *Journ. of Biological Chemistry*. Vol. 15, pag. 311, 1913.
- The suppression of growth and the capacity to grow. *The Journ. of Biological Chemistry*. Vol. 18, pag. 95-106, 1914.
- The comparative nutritive value of certain proteins in growth, and the problem of the protein minimum. *The Journ. of Biological Chemistry*. Vol. 20, pag. 351-379, 1915.
- Further observations of the influence of natural fats upon growth. *The Journal of Biological Chemistry*. Vol. 20, pag. 379-390, 1915.
- The resumption of growth after long continued failure to grow. *The Journ. of Biological Chemistry*. Vol. 23, pag. 439-454, 1915.
- The use of soy bean as food. *The Journ. of Biological Chemistry*. Vol. 32, pag. 369-387, 1917.
- The incidence of phosphatic urinary calculi in rats fed on experimental rations. *The Journ. of the Amer. Med. Assoc.* Vol. 69, pag. 32, 1917.
- The inorganic elements in nutrition. *The Journal of Biological Chemistry*. Vol. 34, pag. 131-139, 1918.

- Pappenheimer, Alwin M., The effect of experimental reduction of kidney substance upon the parathyroid glands and skeletal tissue. *The Journal of Experimental Medicine*. Vol. 64, pag. 965-980, 1936.
- Pappenheimer, A. M., and Minor, John., Hyperplasia of the parathyroids in human rickets. *The Journal of Medical Research*. Vol. 42, pag. 391-403, Juli 1920-Sept. 1921.
- Pappenheimer, A. M., and Wilens, S. L., Enlargement of the parathyroid glands in renal disease. *The American Journ. of Pathology*. Vol. 11, pag. 73-91, 1935.
- Parmelee, A. H., Renal infantilism. *Amer. Journ. of Diseases of Children*. Vol. 47, pag. 920-921, 1934.
- Parsons, Leonard, Infantilism associated with chronic interstitial nephritis. *Brit. Med. Journal*. Vol. 2, pag. 481-482, 2 Sept. 1911.
- Parsons, L. G., The bone changes occurring in renal and coeliac infantilism, and their relationship to rickets. *Archives of Disease in Childhood*. Vol. 2, part I renal rickets, pag. 1-25, part II coeliac rickets, pag. 198-211, 1927.
- Patterson, D., Three cases of renal dwarfism associated with curious bony changes. *Proceedings of the Royal Society of Medicine. Section for the Study of Disease in Children*. Vol. 13 (I-II), pag. 107-118, 1919-20.
- A case of renal dwarfism with bony changes. *Brit. Journ. of Children's Diseases*. Vol. 18, pag. 186-188, Oct.-Dec. 1921. *Proc. of the Royal Society of Medicine*. 27 Oct. 1921.
- A case of renal dwarfism. *The Lancet*. Vol. 1, pag. 944, 1922.
- Perlmann, S., und Weber, W., Experimentelle Erzeugung von Blasensteinen durch Avitaminose. *Deutsch. Med. Wochenschr. Jahrg.* 54, pag. 1045-1046, 1928.
- Weitere Erfahrungen mit der experimentellen Blasensteinerzeugung durch Avitaminose. *Münch. Med. Wochenschr. Jahrg.* 79, pag. 2167-2168, 1928.
- Zur experimentellen Blasensteinerzeugung. *München. Med. Wochenschr. Jahrg.* 77, pag. 680-681, 18 April 1930.
- Platt, Robert, and Owen, Trevor K., Renal dwarfism associated with calcification of arteries and skin. *The Lancet*. Vol. 2, pag. 135-136, 21 Juli 1934.
- Polak, Arthur, Het verband tusschen de steenvorming van niersteen en blaassteen en de voeding. *Nederl. Tijdschr. voor Geneesk.* Jaarg. 78, pag. 166-172, 1934.
- Experimenteel veroorzaken van nier- en blaassteen door middel van de voeding. *Dissertatie Amsterdam* 1936.
- Verdere onderzoekingen over het verband tusschen de vorming van niersteen en blaassteen en de voeding. *Nederl. Tijdschr. voor Geneesk.* Jaarg. 80, pag. 5648-5659, 19 Dec. 1936.
- Polak, Arthur, en Piet, Anny, Het verband tusschen den zuurgraad der urine en de vorming van nier- en blaassteen. *Nederl. Tijdschr. voor Geneesk.* Jaarg. 81, pag. 5529-5534, 13 Nov. 1937.
- Polak, Arthur, en Brienne, J. G., De invloed van den zuurgraad der urine op experimenteel veroorzaakte nier- en blaassteen. *Nederl. Tijdschr. voor Geneesk.* Jaarg. 82, pag. 383-385, 22 Jan. 1938.
- Polak Daniëls, L., Nierziekten. De Erven F. Bohn. Haarlem 1935.

- Poynton, F. J., and Sheldon, W. P. H., On dilatation of the bladder and ureters in childhood. *Archives of Disease in Childhood*. Vol. 1, pag. 251-266, 1927.
- Price, N. L., and Davie, T. B., Renal rickets. *Brit. Journ. o. Surgery*. Vol. 24, pag. 548, Jan. 1937. Niet verkrijgbaar. Refer. *Surg. Gyn. a. Obstet.* Pag. 610, Juni 1937.
- Quervain, de, F., Spezielle chirurgische Diagnostik. Pag. 211 ff. 1931.
- Quervain, de, F., und Wegelin, C., Der endemische Kretinismus. 206 pag. 1936.
- Querido, A., De vitamines, in het licht van hun physiologische en pharmacologische werking. *Maandschr. voor Kinderen*. Jaarg. 7, pag. 255-284, April 1938.
- Radsmā, W., Streef, G. M., en Klerks, J. V., Over het zuurbase evenwicht bij tropenbewoners. Eerste mededeeling: over de reactie der urine, in het bijzonder der onder „basale” voorwaarden verkregen morgenurine bij tropenbewoners. *Geneesk. Tijdschr. voor Ned.-Indië*. Deel 72, pag. 798-807, 1932.
- Rafin, De la lithiase rénale et urétérale chez l'enfant. *Annales des maladies des organes génito-urinaires*. Paris. 29 année, Vol. 1, pag. 481-513, 1911.
- Randall, Alexander, The initiating lesions of renal calculus. *Surgery, Gynecology and Obstetrics*. Vol. 64, pag. 201-208, Febr. 1937.
- Rappaport, F. und Rappaport, D., Eine massanalytische Methode zur Bestimmung des Kalziums in 0,2 Kubikzentimeter Serum. *Mikrochemie*. Band 15, pag. 107-110, 1934.
- Rathery, Francis, Le tube contourné du rein, étude histologique, anatomopathologique, expérimentale. Thèse de Paris, 230 pag. 1905.
- Reddingius, T., Over de behandeling van multi-pele steenen in de urinewegen. *Ned. Tijdschr. voor Geneesk.* Pag. 1007-1015, 28 Febr. 1931.
- Robertson, H. E., and Kernohan, J. W., The myenteric plexus in congenital megacolon. *Proceed. o. t. Staff Meetings o. t. Mayo Clinic*. Pag. 123-125, 23 Febr. 1938.
- Rodgers, T. Stanley, Peck, J. R. S., and Juppe, M. H., Lead poisoning in Children. *The Lancet*. Vol. 2, pag. 129-133, 21 Juli 1934.
- Roos van den Berg, J. W., Demonstratie. Soendaneesch jongetje van 4 jaar met blaassteenen en infantilisme. Verslag Vergadering Afd. Preanger. *Geneesk. Tijdschr. voor Ned.-Indië*, pag. 494-495, 11 April 1933.
- Rosenow, E. C., and Meisser, J. G., Nephritis and urinary calculi after production of chronic foci of infection. Preliminary report. *The Journ. of the Amer. Med. Assoc.* Vol. 78, pag. 266-267, 28 Jan. 1922.
- Rössle, Robert, Wachstum und Altern. Verlag Bergmann. 351 pag. 1923.
- Roth, P. B., Case of renal dwarfism shown after operation for genu valgum. *Proc. of the Royal Society of Medicine. Section of Orthopedics*. Vol. 16, pag. 45, 1922-23.
- Russell, Dorothy S., and Barrie, H. J., Storage of cystine in the reticulo-endothelial system and its association with chronic nephritis and renal rickets. *The Lancet*. Pag. 899-905, 17 Oct. 1936.
- Saiki, Sanetoshi, Vitamin D and calculi formation. Experimental study on the relation between vitamin D and calculi formation. *The Journ. of Oriental Medicine. South Manchuria*. Vol. 19, pag. 58-63, Nov. 1933.

- S a m u e l, Emma, Louise, and K u g e l m a s s, Newton, Comparative studies of the influence of acid-forming and base-forming diets on the metabolism of rats. *The Amer. Journ. of Diseases of Children*. Vol. 39, pag. 687-700, 1930.
- S a n s i n e n e a et L l o m b a r t, Rachitisme rénal familial. Deux cas de deux soeurs avec section et étude anatomo-pathologique. *Revue Française de Pédiatrie*. Tome 11, pag. 502-521, 1935.
- S a u e r, Hans, Ueber Spätrachitis und ihre Beziehungen zu den endocrinen Drüsen. *Deutsche Zeitschr. für Chirurgie*. Band 162, pag. 356-372, Mei 1921.
- S c h i p p e r s, J. C., en de L a n g e, Cornelia, Over aangeboren afwijkingen van de urinewegen bij kinderen. *Geneeskund. Bladen*, 25ste reeks. No. XII, 32 pag. 1927.
- S c h l e s i n g e r, Bernard, Renal dwarfism and rickets. *Proc. o. t. Royal Society o. Medicine. Clinical Section*. Vol. 25 (I), pag. 10-11, 1931-32.
- S c h m i n c k e, Alexander, Pathologie der Thymus. Drüsen mit innerer Sekretion. *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*. Band 7, pag. 760 e.v., 1926.
- S c h o e n t h a l, L., Renal rickets. *Amer. Journ. o. Diseases of Children*. Vol. 38, pag. 660-662, 1929.
- S c h o e n t h a l, Ludwig, and B u r p e e, Claude, Renal rickets. *Amer. Journ. of Diseases of Children*. Vol. 39, pag. 517-528, Maart 1930.
- S c h o o n h o v e n van B e u r d e n, van, A. J. R. E., Klinisch en experimenteel onderzoek naar aanleiding van een geval van diabetes insipidus idiopathicus. *Dissertatie Utrecht*. 1937.
- S c o t t-E a s t o n, W. H., and P a t e r s o n, D., Interstitial nephritis with infantilism accompanying pyelitis. *Proc. of the Royal Society of Medicine. Section Study of Dis. Childr*. Vol. 21, pag. 214-215, 1928.
- S e n d r a i l, M., and B é z y, P., Sur l'interprétation pathogénique du nanisme rénal. *Arch. de Méd. des Enfants*. T. 36, pag. 407-419, Juli 1933.
- S e q u e i r a, J. H., A case of polyuria in a child aged three years. *Reports of the Society for the Study of Disease in Children*. Vol. 1, pag. 17-20, Febr. 1901.
- S h a r p, B. Buckley, Renal dwarfism and glycosuria. *Proc. of the Royal Society of Medicine. Section for the Study of Dis. in Childr*. Vol. 28, pag. 669-670, 1935.
- S h e l d o n, J. H., Dilatation of the aorta in children associated with chronic interstitial nephritis. *The Brit. Journ. of Children's Diseases*. Vol. 20, pag. 216-223, Oct.-Dec. 1923.
- S h e l l i n g, D. H., and H o p p e r, K. B., Calcium and phosphorus studies. VI. Observations on the treatment of late rickets with viosterol based on the study of twenty-three cases. *Amer. Journ. o. Dis o. Children*. Vol. 47, pag. 61-90, 1934.
- S h e l l i n g, David, H., and R e m s e n, Douglas, Renal rickets. Report of a case showing four enlarged parathyroids and evidence of parathyroid hypersecretion. *Bull. of Johns Hopkins Hospital*. Vol. 57, pag. 158-181, Sept. 1935.
- S h i p l e y, P. G., P a r k, E. A., M c C o l l u m, E. V., and S i m m o n d s, Nina, Studies on experimental rickets. VII. The relative effectiveness of cod liver oil as contrasted with butter fat for protecting the body against insufficient calcium in the presence of a normal phos-

- phorus supply. *Amer. Journ. of Hygiene*. Vol. 1, pag. 512-525, 1921.
- Is there more than one kind of rickets? *Amer. Journ. of Diseases of Children*. Vol. 23, pag. 91-106, Febr. 1922.
- Silberstern, Philipp, Ueber die Gesundheitsverhältnisse der Jugendblinden und über eine eigenartige Krankheitsform (Nierenaffektion familiärer Amaurotischer). *Wien. Klin. Wochenschr.* Jahrg. 24, pag. 1396-1400, 1911.
- Skaar, T., Experimental rickets. Studies in respect of calcium, phosphorus and magnesium metabolism. *Acta Paediatrica*. Vol. 2, pag. 7-136, 1931-32.
- Slonaker, James, Rollin, The normal activity of the albino rat from birth to natural death, its rate of growth and the duration of life. *The Journ. of Animal Behavior*. Vol. 2, pag. 20-42, 1912.
- Smith, Jean, Plasma phosphatase in rickets and other disorders of growth. *Archives of Disease in Childhood*. Vol. 8, pag. 215-220, 1933.
- Smith, Arthur H., Cowgill, George, R., and Croll, Hilda, M., A note on the technique for studying vitamin B. *The Journal of Biological Chemistry*. Vol. 66, pag. 15-21, 1925.
- Smyth, F. S., and Goldman, Leon, Renal rickets with generalized calcinosis and parathyroid dysfunction. *Amer. Journ. of Diseases of Children*. Vol. 46, pag. 670-671, 1933.
- Renal rickets with metastatic calcification and parathyroid dysfunction. *Amer. Journ. of Diseases of Children*. Vol. 48, pag. 596-616, 1934.
- Snapper, I., Stofwisselingsstoornissen en skeletziekten. *Nederl. Tijdschr. voor Geneesk.* Pag. 5587-5602, 8 Dec. 1934.
- Ziekten van het skelet: De ziekte van Recklinghausen. Secundaire vergroting van de bijnierschilddriessen onder invloed van primaire stoornissen van de klakstofwisseling. *Ervaringen uit de Kliniek*. I. 1937.
- Snapper, I., Bendien, W. M., en Polak, Arthur, Observations on the formation and the prevention of calculi. *Brit. Journ. of Urology*. Vol. 8, pag. 337-345, 1936.
- Stevens, Alexander R., Bilateral urinary calculi. *Journ. of the American Med. Assoc.* Vol. 104, pag. 1289-1296, 1935.
- Sundal, A., Renal infantilism. *Norsk. Mag. f. Laegvidensk* 93, 777, Juli 1932, Refer. in *Amer. Journ. o. Dis. o. Children*. Vol. 46, pag. 1431, 1933.
- Sutherland, G. A., Case of infantilism. *Proc. of the Royal Society of Medicine*. Section for the Study of Dis. in Children. Vol. 5, pag. 3-5, 1911-12.
- Case of extreme rickets and infantilism. *Proc. of the Royal Society of Medicine*. Section for the Study of Dis. in Children. Vol. 5, pag. 5, 1911-12.
- Svensgaard, E., Renal rickets. *Transactions of the Danish Pediatric Society*. 1932-1933. *Acta Paediatrica*. Vol. 15, pag. 453-454, 1934.
- Swart, Howard, A., So called renal rickets: report of a case. *The Journal of Bone and Joint Surgery*. Vol. 12, pag. 876-890, 1930.
- Teall, C. G., Roentgenologic Study of the bony changes of renal infantilism. *Proc. of the Royal Society of Medicine*. Vol. 21 (I), pag. 717-721, 1927-28.

- Telfer, S. V., Studies on calcium and phosphorus metabolism. Part 1. The excretion of calcium and phosphorus. Part. 2. The metabolism of calcium and phosphorus in rickets. The Quarterly Journal of Medicine. Vol. 16, pag. 45-62, en 63-72, 1922-23.
- Tendelo, N. Ph., Grondbeginselen der Algemeende Ziektekunde. 1922.
- Schrompelnieren. Nederl. Tijdschr. voor Geneeskunde. 7 Nov. 1931.
- Thompson, J. H., and Huxley, Julian S., Retardation of growth in axolotls resulting from parathyroid extract administration. The Journ. of Experimental Biology. Vol. 11, pag. 273-278, 1934.
- Veen, van, A. G., Over het vitamine peil van het organisme en de bepaling hiervan. Geneesk. Tijdschr. voor Ned.-Indië. Pag. 2540-2551, 19 Oct. 1937.
- Verkoren, J., Het voorkomen van citroenzuur in nier- en blaassteen van ratten. Nederl. Tijdschr. voor Geneesk. Pag. 672-673, 13 Febr. 1937.
- Vermooten, Vincent, The occurrence of renal calculi and their possible relation to diet. The Journ. of the Amer. Med. Assoc. Vol. 109, pag. 857-859, 11 Sept. 1937.
- Verzár, T., Probleme und Ergebnisse auf dem Gebiete der Darmresorption. III. Die Bedeutung der Hydrotropie für die Resorption. Ergebnisse der Physiologie. Band 32, pag. 391-471, 1931.
- Vogt, Edward, C., Renal rickets. Amer. Journ. o. Roentgenology and Radium Therapy. Vol. 30, pag. 624-630, Nov. 1933.
- Wallis, K., Ueber eine eigentümliche Kombination des renalen Zwergwuchses mit spastischer Diplegie, Idiotie und Optikusatrophie (Silbersternscher Typus). Monatschr. für Kinderheil. Band 61, pag. 121-126, 1935.
- Watson-Wemyss, H. L., Chronic interstitial nephritis in childhood. Renal infantilism (?). Report Edinburgh Med. Journ. Vol. 29, pag. 300-305, Dec. 1922.
- Weber, F. Parkes, Diabetes insipidus in a boy with positive Wassermann's reaction; remarks on polyuria in children and infantilism. The Brit. Journ. of Children's Diseases. Vol. 9, pag. 211-214, 1912.
- Weiss, Edward, The congenital factor in chronic renal disease. The Journ. of the Amer. Med. Assoc. Vol. 79, pag. 1097-1099, 30 Sept. 1922.
- Welz, Alfred, Renaler Zwergwuchs. Gustav Fischer, Jena, 56 pag., 1936.
- Wildbolz, Hans, Nierensteine. Pag. 246 e.v. Blasensteine. Pag. 354 e.v. Lehrbuch der Urologie. 1934.
- Zanoli, R., Pseudo-rachitismo renale. Chir. Org. Moxim. Vol. 14, pag. 539, 1930. Refer. Zentralbl. f. Kinderh. Band 24, pag. 452, 1930, en bij Mitchell.
- Zondek, H., Petow, H., und Siebert, W., Die Bedeutung der Calciumbestimmung im Blute für die Diagnose der Niereninsuffizienz. Zeitschr. f. Klin. Med. Band 39, pag. 129-138, 1924.
- Zondek, H., und Reiter, T., Ueber das Wesen der Hormonwirkung. Zeitschr. f. Klin. Med. Band 39, pag. 139-148, 1924.
- Zundel, C. E., Two cases of infantilism. Proc. of the Royal Soc. of Medicine. Section Study of Dis. in Children. Vol. 7, pag. 1-3, 28 Nov. 1913.
- Case of recrudescence rickets with tuberculosis and infantilism. Proc. of the Royal Society of Medicine. Section for the Study of Disease in Children. Vol. 7, pag. 23-25, 28 Nov. 1913.



Afb. 13. Soendaneesch meisje van 10 jaar met blaassteen en dwerggroei.



Afb. 14. In het midden Soendaneesch jongetje van 4 jaar met blaassteen en dwerggroei. Rechts een gezond meisje van denzelfden leeftijd en links een veel jonger kindje van dezelfde lengte.



Afb. 15. Rat IX₃. Dit dier heeft zich normaal ontwikkeld.
Na 63 dagen basisdieet: gewicht 162 gram.
Begingewicht 41 gram.

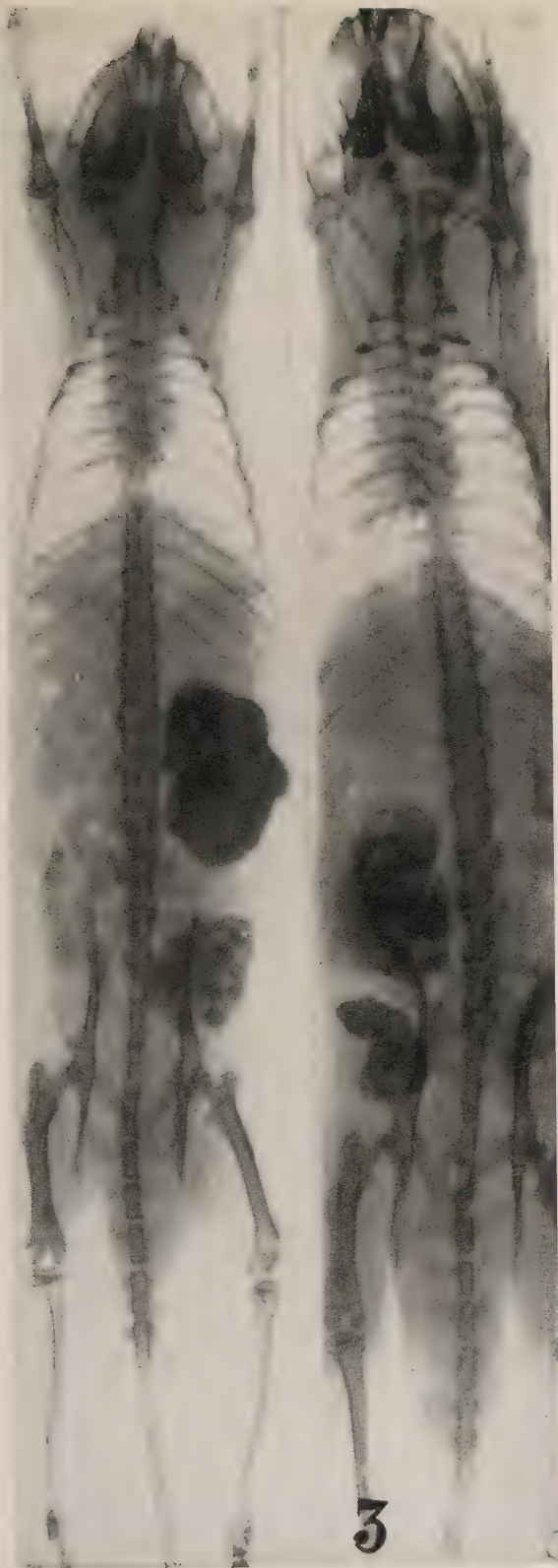


Afb. 16. Rat XII₅. Zeer geringe stoornis in groei en ontwikkeling.
Na 63 dagen 3% CaCO₃-dieet: gewicht 129 gram.
Begingewicht 40 gram.



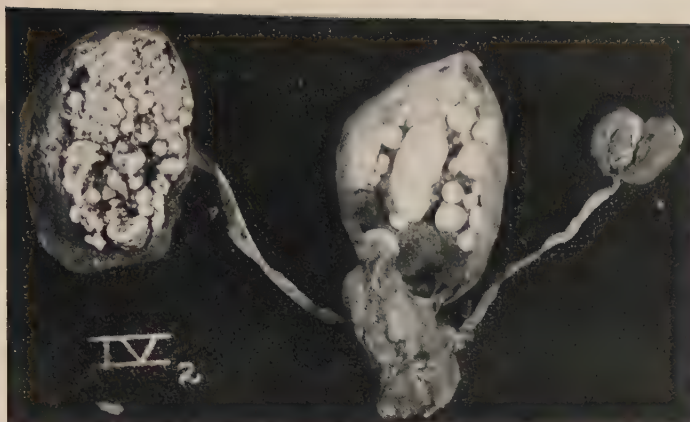
Afb. 17. Rat XII₃. Groei en ontwikkeling zijn ernstig gestoord.
Na 63 dagen 3% CaCO₃-dieet: gewicht 35 gram.
Begingewicht 28 gram.

De drie bovenstaande photo's zijn genomen met precies dezelfde vergrooting en zijn precies evenredig verkleind.



Afb. 18.
Röntgenphoto
van rat IV₂
met groote
nier= en
blaassteen.

Afb. 19.
Röntgenphoto
van rat III₈
met groote
nier= en
blaassteen.



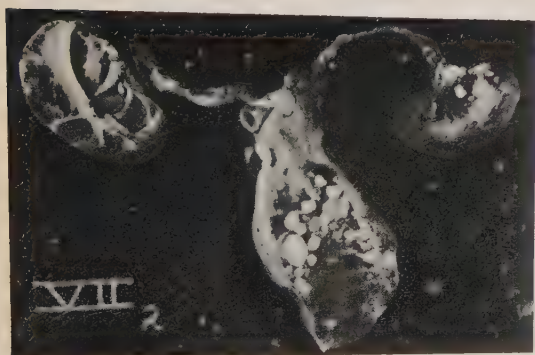
Afb. 20. Experimentele nier- en blaasstenen bij ratten, gevoed met 3% CaCO_3 -dieet.
Na 243 dagen. De linker nier was gecoaguleerd.



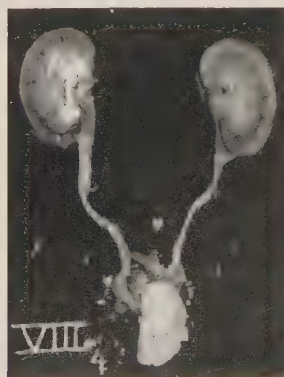
Afb. 21. Na 104 dagen
calciumcarbonaat=dieet.



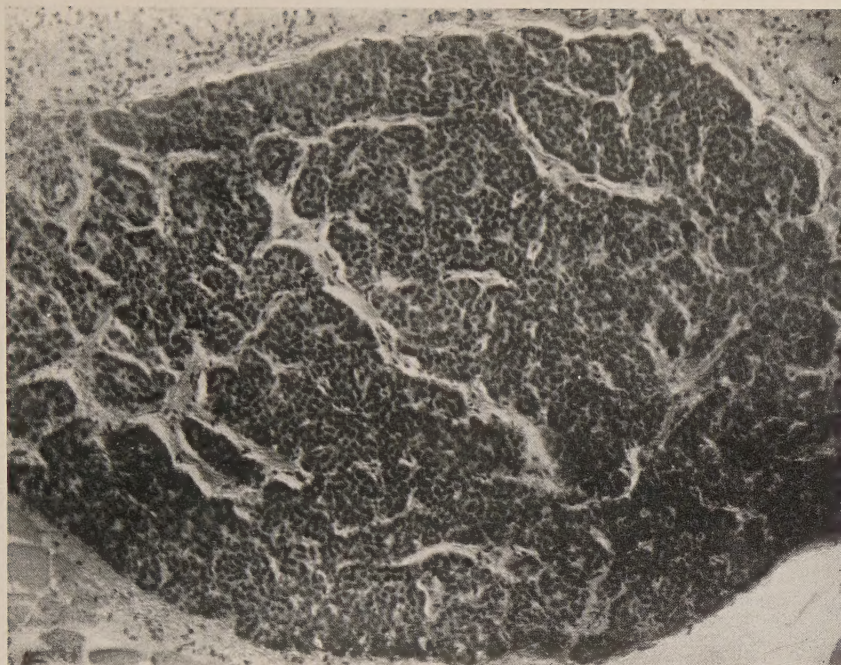
Afb. 22. Na 58 dagen.
calciumcarbonaat=dieet.



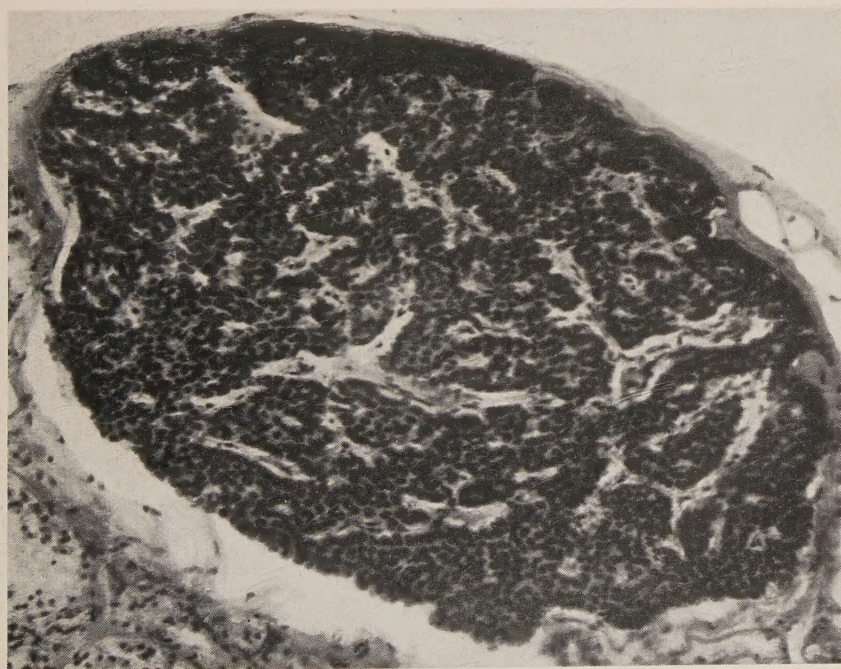
Afb. 23. Na 80 dagen calciumcarbonaat=dieet.



Afb. 24. Na 67 dagen
calciumcarbonaat=dieet.



Afb. 25. Bijschildkliertje van contrölerat IX₂ na 211 dagen.



Afb. 26. Bijschildkliertje van rat VI₃ met groote blaas- en niersteen, na 364 dagen.

